

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

339

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

E.-Antoine-Camille MAKLOUF

Né le 15 mai 1915, à Gagny (Seine-et-Oise)  
Ancien Assistant au Sanatorium « La Tuyolle »  
de l'Office public d'Hygiène sociale  
du Département de la Seine

VARIATIONS  
DES RÉACTIONS CUTANÉES  
A LA TUBERCULINE

*Président : M. TROISIER, Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

E.-Antoine-Camille MAKLOUF

Né le 15 mai 1915, à Gagny (Seine-et-Oise)  
Ancien Assistant au Sanatorium « La Tuyolle »  
de l'Office public d'Hygiène sociale  
du Département de la Seine

VARIATIONS  
DES RÉACTIONS CUTANÉES  
A LA TUBERCULINE

*Président : M. TROISIER, Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

# LE DOYEN... BAUDOUIN

## I. — PROFESSEURS

|                                                                |                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                | MM.                        |
| Anatomie .....                                                 | ROUVIÈRE.                  |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.                |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.                    |
| Chimie médicale .....                                          | POLONOVSKI.                |
| Bactériologie .....                                            | Robert DEBRÉ.              |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.                    |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.                  |
| Pathologie médicale .....                                      | PASTEUR-VALLERY-<br>RADOT. |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | MONDOR.                    |
| Anatomie pathologique .....                                    | LEROUX.                    |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.                    |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.                 |
| Thérapeutique .....                                            | AUBERTIN.                  |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.                     |
| Médecine légale .....                                          | N...                       |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | LÉVY-VALENSI.              |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | Henri BENARD               |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | CHIRAY.                    |
|                                                                | ABRAMI.                    |
| Clinique médicale .....                                        | FIESSINGER.                |
|                                                                | LOEPER.                    |
|                                                                | RATHERY.                   |
|                                                                | LEREBoullet.               |
|                                                                | N...                       |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | LAIGNEL-LAVASTINE          |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | GOUGEROT.                  |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | GUILLAIN.                  |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | LEMIERRE.                  |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | N...                       |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | GOSSET.                    |
|                                                                | GRÉGOIRE.                  |
|                                                                | LENORMANT.                 |
| Clinique chirurgicale .....                                    | VELTER.                    |
|                                                                | CHEVASSU.                  |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | COUVELAIRE.                |
| Clinique urologique .....                                      | JEANNIN.                   |
|                                                                | LÉVY-SOLAL.                |
| Clinique d'accouchements .....                                 | MOCQUOT.                   |
|                                                                | OMBRÉDANNE.                |
| Clinique gynécologique .....                                   | HARVIER.                   |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | LEMAITRE.                  |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | N...                       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | M. VILLARET.               |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | TROISIER.                  |
| Clinique propédeutique .....                                   | MATHIEU.                   |
| Clinique de la tuberculose .....                               | LAUBRY.                    |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....           | Clovis VINCENT.            |
| Clinique de cardiologie .....                                  | N...                       |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                              | HAZARD.                    |
| Assistance médico-sociale .....                                | MULON.                     |
|                                                                | OLIVIER.                   |
| Professeurs sans chaire .....                                  | SANNIÉ.                    |
|                                                                | VERNE.                     |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.  
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.  
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.  
 BONNET ..... Bactériologie.  
 BOULANGER.. Chimie.  
 BOULIN..... Pathologie médicale.  
 BROUET..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD.... Histologie.  
 CACHERA..... Pathologie médicale.  
 CORDIER..... Anatomie.  
 COSTE..... Pathologie médicale.  
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.  
 DELARUE..... Anatomie pathologique.  
 DELAY ..... Pathologie médicale.  
 DEGREZ (H.)... Physique.  
 DESOILLE..... Médecine légale.  
 DIGONNET .... Obstétrique.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
 cale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GARCIN ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.  
 GIROUD..... Histologie.  
 HAGUENAU... Pathologie médicale.  
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LACOMME..... Obstétrique.  
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LENÈGRE ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY ... Pharmacologie.  
 MARCHAL .... Pathologie médicale.  
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale  
 RENARD..... Ophtalmologie.  
 RICHET..... Physiologie.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU..... Obstétrique.  
 TURPIN..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 GUÉNIOT..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.  
 HUGUENIN ..... Anatomie pathologique

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale  
 LE LORIER..... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 AUDESCAL..... Obstétrique.

# IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

| MM.              |                      | MM.          |                          |
|------------------|----------------------|--------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE...   | } Clinique médicale. | BASSET ..... | } Clinique chirurgicale. |
| BRULÉ.....       |                      | BROCQ .....  |                          |
| CATHALA .....    |                      | CADENAT..... |                          |
| CHABROL.....     |                      | GATELLIER... |                          |
| CHEVALLIER ..... |                      | de GAUDART   |                          |
| DONZELOT .....   |                      | d'ALLAINES   |                          |
| DUVOIR .....     |                      | LEVEUF ..... |                          |
| GASTINEL .....   |                      | MOULONGUET   |                          |
| LAROCHE (G.) ... |                      | MOURE .....  |                          |
| LIAN .....       |                      | QUENU .....  |                          |
| MOREAU .....     |                      | FEY.....     |                          |
| SÉZARY .....     |                      |              |                          |

| MM.          |                          |
|--------------|--------------------------|
| ECALLE.....  | } Clinique obstétricale. |
| METZGER..... |                          |
| PORTES.....  |                          |
| VIGNES.....  |                          |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                        |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Éducation physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLÉ .....           | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# VARIATIONS DES RÉACTIONS CUTANÉES A LA TUBERCULINE

---

## Avant-propos.

---

Il est de tradition de remercier ceux sans le concours desquels un travail n'aurait pu être mené à bien. Nous ne nous déroberons pas à cet agréable devoir.

Nous tenons d'abord à exprimer notre gratitude et notre attachement à notre maître M. le Professeur Troisier, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous avons eu le privilège d'être son élève et nous garderons un inoubliable souvenir du bienveillant accueil qu'il nous a réservé durant notre séjour dans son service. Nous ne saurions oublier ce que nous devons à son enseignement.

Comment exprimer la profonde reconnaissance que nous avons envers nos maîtres M. le Professeur Bezançon et M. le Dr Paul Braun ? Ils nous ont initié à la « Phtisiologie » lorsque nous étions étudiant de deuxième année et depuis nous n'avons cessé de nous instruire sous leur direction. Ce travail leur est dû. Avec une sollicitude toujours égale, M. le Professeur Bezançon nous a sans cesse conseillé, encouragé, aidé. Qu'il trouve ici l'expression de notre vénération. M. le Dr Braun ne nous a pas seulement guidé, mais il a participé directement à nos recherches. Il a mis à notre disposition ses nombreux documents personnels. Il serait difficile de dire tout ce que nous devons à sa collaboration active, plus difficile encore de traduire en quelques mots la déférente affection que nous avons pour lui.

Des circonstances indépendantes de notre volonté nous ont

obligé à ne publier dans les pages qui suivent, qu'une partie de notre travail. Nous nous réservons de poursuivre ailleurs l'étude des réactions tuberculiniques.

M. le Professeur Debré sait tout ce que nous lui devons. Qu'il trouve ici un modeste hommage de notre très grande admiration et un gage de notre indéfectible reconnaissance.

Nous remercions spécialement ceux qui ont bien voulu répondre à un questionnaire que nous leur avons adressé. La plupart des auteurs nous ont même autorisé à publier leurs réponses. Aussi prions-nous MM. les Professeurs Debré, Marfan, Nobécourt, Sergent et MM. les Docteurs Armand-Delille, Génévrier, Renaud, Ribadeau-Dumas, Rolland et Weiller, de trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Nous nous en voudrions de terminer cette page sans rappeler le souvenir ému que nous conservons de nos séjours dans les établissements de l'Office public d'Hygiène sociale du département de la Seine, où nous avons été successivement l'assistant de MM. les D<sup>rs</sup> Smolizanski, Renaud et Jaciensi tant au Sanatorium « La Tuyolle » qu'au Sanatorium de « Franconville ». M. le Préfet Seguy, directeur de l'O. P. H. S. nous a chargé pendant deux mois des fonctions de « Médecin-Directeur intérimaire » du Sanatorium « La Tuyolle ». Nous tenons à le remercier de sa confiance : elle fut pour nous un honneur dont nous savons tout le prix.

---

## CHAPITRE I

### Variations des résultats donnés par les réactions tuberculiniques suivant les techniques mises en œuvre et l'interprétation.

---

Avant de lire les statistiques données par différents auteurs une question préalable se pose, à savoir la technique appliquée par chacun d'eux.

Si nous en croyons Ustvedt, assistant de Sheel, la théorie de l'énorme prépondérance de l'infection tuberculeuse pendant l'enfance a été établie sur la foi de travaux réalisés avant 1914. Et, il qualifie de singulièrement fragiles les fondements ainsi élevés. Non seulement la plupart des auteurs ont employé une tuberculine diluée mais encore les lectures étaient effectuées au bout de 24 heures seulement. A l'appui de sa démonstration Ustvedt cite : Cronquist, Gade, Frolich, Shram, Bergemann. On serait mal venu d'adresser le même reproche aux auteurs français, qui, au cours de la même période s'occupèrent des réactions tuberculiniques. Sans doute, quelques écarts se sont produits, quelques méthodes nouvelles soulevèrent l'enthousiasme général pour tomber finalement dans un oubli justifié — nous voulons parler de l'emploi chez l'homme de la sous-cuté-réaction à la tuberculine et de l'ophtalmo-réaction de Wolff-Eisner-Calmette — mais, dans l'ensemble, les médecins ne s'attardèrent pas sur ces routes dangereuses.

Marfan et Hutinel eurent le mérite de faire un triage dans toutes les méthodes qui étaient alors présentées et d'en discerner les mérites respectifs. Aussi, dans l'ensemble les travaux français inspirés par ces deux maîtres présentaient une solidité incomparablement supérieure à ceux dont parle Ustvedt.

Marfan conseillait l'emploi de la tuberculine brute et la technique suivie par son élève M<sup>lle</sup> Mioche ne diffère sensiblement pas pour la cuti-réaction de ce que nous faisons aujourd'hui.

Hutinel contribua grandement à attirer l'attention sur les mérites de la réaction préconisée par « un médecin consultant de Cannes », M. Mantoux. Peut-être les dangers réels de la sous-cuti-réaction avaient rendus prudents ces auteurs, car ils conseillaient seulement l'intra-dermo-réaction au 1/100 de mgr. avec une solution à 1 pour 5.000. La thèse de Jack Aptekmant, parue en 1909, était consacrée à ce sujet.

Notre intention dans le présent chapitre n'est pas de passer en revue toutes les statistiques publiées mais de rappeler seulement quelques « types de statistiques » pour montrer combien grandes sont les divergences techniques d'un auteur à l'autre et leurs conséquences éventuelles.

## VARIATIONS DE LA TECHNIQUE DE LA CUTI-RÉACTION

**Variations de la façon de procéder.** — Il est inutile croyons-nous d'insister sur ce point dont l'importance est secondaire. Qu'il nous suffise de rappeler les trois méthodes communément employées : par piqûres (Von Pirquet), par scarifications cruciales (Petruschky) ou linéaires. A de rares exceptions près tout le monde s'est rallié à cette dernière manière de faire.

**Variations dans le temps de lecture.** — Ustvedt cite différents auteurs qui effectuaient leurs lectures au bout de 24 heures (Cronquist, Gade, Frolich, Schram, Bergemann). D'autres, indiquent que 2 lectures doivent être pratiquées, la première 24 heures après la scarification, et, la seconde après 48 heures (M<sup>lle</sup> Mioche, Calmette, Thomas Shram (1922), Vories, etc.). Une lecture unique après 48 heures a été également acceptée (M<sup>lle</sup> Patte, Stafford Mc Lean et Helmina Jeidell, Van den Eeckout, Slater, Green et Forbes, etc...). Scheel, Ustvedt, Sayé, Lesné font une première lecture au bout de 48 heures et un second examen après 72 heures, afin de ne pas laisser « échapper » les réactions tardives toujours possibles. Quelques divergences — peu importantes du reste — apparaissent sur ce point par-

ticulier. Rist par exemple fixe à 2 jours  $1/2$  la première lecture mais pour la seconde demande 8 jours. Troisier préconise une solution plus souple : 48 heures pour la première lecture, 8 jours pour la seconde, mais en cas d'impossibilité, propose une lecture unique effectuée soit au 4<sup>e</sup>, soit au 5<sup>e</sup> jour. Courcoux, tout en acceptant la première lecture après 48 heures, reconnaît la possibilité de réactions retardées aux 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jours. Spezzafumo préconise, 48 heures et 96 heures, etc...

**Variations dans les dimensions « minima » considérées comme positives.** — Point n'est besoin de souligner toute l'importance de cette question : c'est ce critérium qui fait ranger une réaction tantôt sous la rubrique des réactions positives tantôt sous la rubrique des réactions négatives. Il suffit de parcourir les principaux travaux pour se rendre compte des multiples variations que l'on peut constater d'un auteur à l'autre et parfois chez le même auteur à des époques différentes. Pour affirmer l'existence d'une réaction positive, Pirquet exigeait une papule ayant au moins 5 mm. d'étendue. Sur le même sujet M<sup>lle</sup> Mioche indique en 1919, il faut « une papule d'un diamètre de 6 à 12 mm. ». Strom se montre moins exigeant. D'après cet auteur des réactions de dimensions inférieures à celles précitées, sont également positives. Schloss et Cronquist fixent à 3 mm. les dimensions minima d'une réaction positive. Ustvedt considère comme limites acceptables une induration de 2 mm. Scheel a fait entrer un facteur nouveau dans le débat : il tient compte de l'âge du sujet. D'après Scheel une infiltration de 2 mm. peut être considérée comme suffisante de la naissance à 25 ans. Au-dessus de 25 ans, 1 mm. suffit. Au congrès de Lisbonne, Scheel n'a pas maintenu intégralement ce point de vue, et a seulement indiqué en faisant abstraction de la notion d'âge, une induration mesurant 2 mm., de 48 à 72 heures après la scarification. Au même congrès, dans son co-rapport, Sayé indique que seules doivent être rangées dans la catégorie des réactions positives celles présentant une infiltration érythémateuse mesurant au moins 1 mm. de chaque côté de la scarification.

Par contre Troisier et Bariéty ne se contentent pas des données précédentes, et demandent une induration nette mesurant au moins 2 mm. de chaque côté de la scarification.

## VARIATIONS DE LA TECHNIQUE DE L'INTRA-DERMO-RÉACTION

**Variations du temps de lecture.** — Les divergences se rapportant à cette question sont relativement peu considérables. Depuis Mantoux jusqu'à nos jours la majorité des auteurs admettent 48 heures (Opie et Mc Phedran, Hewitt et Cutts, Green et Forbes, etc.). Cependant, Calmette avait souligné la possibilité de réactions retardées apparaissant aux 3<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> jours seulement. Aussi, pour éviter de laisser « échapper » des réactions positives, Ustvedt a proposé 72 heures et Scheel 48 à 72 heures. Troisier tout en indiquant 48 heures, donne sa préférence pour une lecture au 4<sup>e</sup> jour. Madsen et Holn s'en tiennent à une lecture unique au 3<sup>e</sup> jour, etc...

**Variations des dimensions « minima » considérées comme positives.** — Pour Calmette, une infiltration du derme dont les dimensions oscillent entre 12 et 18 mm. peut être considérée comme positive. Dans son livre *l'Infection bacillaire et la tuberculose*, il admet également, que l'infiltration centrale peut avoir 1 à 3 cm. de diamètre. Calmette n'insiste pas sur les dimensions inférieures d'une réaction positive. Nous croyons toutefois avoir le droit de dire que les dimensions données par cet auteur concernent l'épreuve au 1/100 de mgr. avec une solution à 1 pour 5.000 : dans le chapitre réservé à la réaction de Mantoux, Calmette décrivant la technique se contente de parler uniquement de la tuberculine à ce taux. Pour Wallgreen, la réaction positive consiste en un nodule « distinct et rouge » d'au moins 10 mm. lorsque l'intra-dermo est faite avec 1 cgr. de tuberculine, et 5 mm. lorsqu'elle est pratiquée avec 1 mgr. Ustvedt, tout en soulignant l'incertitude de la « limite inférieure » déclare exiger 10 mm. au bout de 72 heures. Là aussi nous supposons que les dimensions données se rapportent au mgr. ou à une concentration inférieure (Ustvedt estime qu'un taux supérieur est à proscrire à cause des réactions non spécifiques). Scheel indique le chiffre suivant : 10 mm. après 48 à 72 heures. Scheel estime que le milligramme ne doit pas être dépassé. Aussi dans sa pensée 10 mm. doivent correspondre à une concentration égale ou inférieure au milligramme. Sayé établit une distinction entre la vieille tuberculine

de Koch et la préparation de Parke Davis. Pour la première, il ne parle pas de la concentration et indique simplement un minimum de 10 mm. Avec la P. P. D., les réactions dit-il sont « d'une grandeur égale à la moitié de celles que l'on observe avec l'ancienne tuberculine ». Troisier donne des détails précis sur sa technique (*Revue de la Tub.*, n° 8, 1939-1940) : avec 1 mgr. il exige une papule nettement palpable de 5 mm. ; avec 1 cgr. : une papule de 8 mm. Aux Etats-Unis, on constate également des variations dans la technique d'un auteur à l'autre. Opie et Mc Phedran indiquent 10 à 15 mm. pour une concentration égale ou inférieure au mgr. ; Hewitt et Cutts considèrent qu'une intra-dermo faite avec une dose égale ou inférieure à 1 mgr. peut être étiquetée positive même si les dimensions n'atteignent pas 5 mm. L'essentiel est que la réaction soit de dimensions supérieures à celles du témoin. Happ et Casparis pour le même taux de tuberculine écrivent qu'ils considèrent comme positives les réactions ayant 0,5 cm. de diamètre, à condition que le témoin constitué par du bouillon glycérimé soit négatif, etc...

**Variations des préparations utilisées.** — L'ancienne tuberculine de Koch est utilisée en France par l'unanimité des médecins à des dilutions variables.

Les auteurs américains ont fait un louable effort pour uniformiser la technique. Les multiples tuberculines préparées aux Etats-Unis ont contribué à créer une certaine confusion. C'est pourquoi il s'est trouvé d'ardents partisans d'une méthode standard, Long et Seibert ont apporté une contribution importante à ce problème en lançant la « Purified Protéin Derivative » (P. P. D.) obtenue sur milieu synthétique et présentant une assez grande garantie de stabilité.

A la séance scientifique du conseil de direction de l'union internationale contre la tuberculose en 1935, Troisier, Boquet et Saenz ont proposé l'emploi d'une tuberculine préparée sur des milieux synthétiques type « Sauton ». Cette proposition n'a pas été acceptée.

**Variations des concentrations.** — Rappelons la technique de Mantoux : celui-ci faisait une injection intra-dermique de 1/100 de mgr. et la solution employée était de 1 pour 5.000. Mantoux influencé par Hutinel, apporta par la suite une légère

modification à sa manière de procéder, et ajouta 1/200 de chlorhydrate de cocaïne ou de stovaïne, dans le but d'éviter les réactions douloureuses. L'Institut Pasteur est resté fidèle à « Mantoux première manière » et recommande encore aujourd'hui 1/100 de mgr. Les Scandinaves paraissent peu enthousiastes sur les avantages de l'intra-dermo-réaction. Ils préconisent sans insister, des réactions à doses croissantes mais n'excédant jamais 1 mgr. Scheel et Ustvedt sont formels à cet égard, et déconseillent vivement les concentrations supérieures car disent-ils les chances d'une réaction non spécifique se trouvent augmentées. « En pratiquant la réaction de Mantoux dont les résultats sont souvent difficiles à lire, on risque donc d'avoir trop de résultats positifs non spécifiques » (Scheel). « La réaction de Mantoux ne doit pas être exécutée avec des doses dépassant 1 mgr. de tuberculine » (Ustvedt).

Debré, Lelong et M<sup>lle</sup> Pictet ont préconisé la méthode des doses progressives, croissantes et finalement fortes. Au cours d'une de leurs enquêtes (*Annales de l'Inst. Past.*, juillet 1932) tout enfant était soumis à une cuti-réaction avec de la tuberculine brute. Si celle-ci se montrait négative, des intra-dermos successives sont pratiquées : 1/10 de mgr. ; 1/2 mgr. ; 1 mgr. ; 1 mgr. 1/2 ; 2 mgr. ; 5 mgr. ; 7 mgr. ; 1 cgr.

Troisier, Bariéty et Nico sont partisans d'un procédé presque semblable. Leur technique comprend 4 étapes : 1<sup>o</sup> une cuti-réaction. 2<sup>o</sup> Une seconde cuti-réaction si la précédente est négative. 3<sup>o</sup> Une intra-dermo au milligramme si la deuxième cuti-réaction est négative. 4<sup>o</sup> Une intra-dermo avec 1 cgr. de tuberculine si la première intra-dermo est négative. Sayé n'hésite pas à atteindre 100 mgr. par intra-dermo. Madsen et Holn, Opie et Mc Phedran, Happ et Casparis emploient successivement 1/100 de mgr. 1/10 de mgr. et 1 mgr. Crimm et Short utilisent des doses allant jusqu'à 2 mgr., Hewitt et Cutts : 0,05 et 1 mgr. Spezzafumo : 1/10 de mgr. et 1 mgr. Green et Forbes : 1/20 de mgr., etc...

**P. P. D.** — Le mode d'emploi prévoit trois dilutions. Long et Seibert, Plunkett et Siegal ont étudié avec soin les concentrations devant être utilisées. La première épreuve doit se faire avec 0.000,02 mgr. de P. P. D. Cette concentration équivaut d'après les savants américains à 0,004 de vieille tuberculine.

La deuxième épreuve avec 0,0005 mgr. de P. P. D. C'est l'équivalent de 0,1 mgr. de tuberculine. La troisième épreuve avec 0,005 de P. P. D. Ce taux correspondrait à 1 mgr. de tuberculine.

## LES STATISTIQUES SONT-ELLES COMPARABLES ?

Essayons d'avoir une vue d'ensemble sur les méthodes employées. D'emblée une constatation s'impose : l'identité de technique n'existe pour ainsi dire pas dans les diverses statistiques publiées. Dans ces conditions on se trouve obligé d'effectuer une classification en rapprochant les auteurs dont les travaux ont le plus de points communs.

*Groupe A.* — Types de statistiques ou d'enquêtes basées sur la seule cuti-réaction, à l'exclusion de tout procédé complémentaire. Heimbeck : enquêtes sur les infirmières ; Debenedetti et ses collaborateurs : enquêtes dans les milieux militaires ; Troisier, Bariéty et Nico : une statistique dans l'armée. Rist et Tuchila : enquêtes sur les élèves infirmières, etc...

*Groupe B.* — Types de statistiques basées à la fois sur la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction. Bezançon, Braun et Arribehaute : le nourrisson après contact tuberculeux ; Troisier, Bariéty et Nico : dépistage de la tuberculose chez les étudiants et les infirmières ; Debré, Lelong et M<sup>lle</sup> Pictet : enquêtes sur les tout petits, etc...

*Groupe C.* — Types de statistiques basées sur l'intra-dermo-réaction à l'exclusion de tout procédé complémentaire. Paretzky : enquête sur les négativations des réactions tuberculiniqes ; Vaja et Petresco : enquêtes dans les lycées de Roumanie.

*Groupe D.* — Types de travaux basés sur la réaction de Moro-Hamburger. Thèse Chevalier (élève de Weil-Hallé), 1938 ; Thèse Claire Martin (élève de Mouriquand), 1938, etc...

*Groupe E.* — Nous ne citerons que pour mémoire les travaux relatifs à l'ophtalmo-réaction, aux méthodes de Lignières et de Lautier, la rhino-réaction de Laffitte-Dupont, Mohler, l'uréthro-réaction d'Oppenheim et la vagino-réaction de Schawb.

*Groupe F.* — Types de travaux basés sur la réaction de Man-

toux pratiquée avec une préparation autre que la vieille tuberculine de Koch : Long et Seibert, Plunkett et Siegal : enquêtes avec la P. P. D. ; Paisseau et Valtis : enquêtes avec une préparation spéciale en vue de montrer l'existence de l'ultra-virus tuberculeux (*Congrès de Pédiatrie*, 1934).

Maintenant, comparons quelques statistiques. Confrontons une statistique type « Heimbeck » ou « Rist » avec une statistique type « Troisier ».

De ce rapprochement un indéniable contraste apparaît. L'un emploie exclusivement la cuti-réaction et l'autre complète par l'épreuve de Mantoux les données fournies par le Pirquet. Cette épreuve supplémentaire est d'un grand intérêt puisqu'elle a permis à Troisier de récupérer 15 sujets négatifs sur 88, soit 17,4 % des sujets négatifs à 2 cuti-réactions successives, effectuées avec toutes les garanties désirables (ce pourcentage est en réalité plus élevé car 6 sujets ont refusé l'intra-dermo).

Dans le même ordre d'idées on peut citer les résultats de l'enquête de Helsted rappelés par Madsen et Holn, et portant sur 549 sujets âgés de 15 à 25 ans dont les réactions tuberculiques étaient positives. 42 % réagirent positivement au Pirquet ; 53 % réagirent positivement au Mantoux à 1/100 de mgr. ; 65 % réagirent positivement au Pirquet pratiqué avec une tuberculine 3 fois plus forte que la tuberculine étalon ; 80 % réagirent positivement au Mantoux à 1/10 de mgr. ; 100 % réagirent positivement au Mantoux à 1 mgr. « Des constatations identiques basées sur une expérimentation très vaste ont été faites en Angleterre (D'arcy Hart), aux Etats-Unis, en Allemagne, en Suède... » « Il ressort de ce qui précède que pour les essais portant sur des grands nombres, l'épreuve de Pirquet n'est pas à recommander » (Madsen). Reiss, Smith et Hill avaient rapporté autrefois des faits similaires. Lyle Cummins affirme lui aussi « avoir constaté les mêmes différences que Madsen en faveur de l'intra-dermo-réaction en dilutions progressives ». Dans ces conditions, lorsque Heimbeck nous dit, j'ai 53 % de sujets non allergiques parmi mes infirmières, et que Rist sur le même sujet fournit les chiffres de 27 %, 33 %, 45,26 % et encore 58,3 %, n'est-on pas en droit de ne pas accepter sans réserves ces données ? L'erreur n'est pas de celles minimales dont on peut faire abstraction, puisqu'elle peut atteindre 17 % d'après Troisier, et 58 % d'après Madsen.

En se basant sur les travaux des auteurs précédents, on peut affirmer que toute statistique qui repose uniquement sur la cuti-réaction est entachée d'erreur.

D'ailleurs la même critique peut être formulée non seulement contre ceux qui ne pratiquent pas l'intra-dermo-réaction mais même contre ceux qui l'emploient à un taux trop faible. Certaines dilutions sont manifestement insuffisantes. Même le milligramme n'exclut pas toute erreur. Dans la statistique précitée de Troisier, sur 15 sujets récupérés, 5 l'ont été au milligramme et 10 au centigramme.

### **UNE INTRA-DERMO-RÉACTION FAIT-ELLE ENTRER EN LIGNE DE COMPTE UN FACTEUR NON SPÉCIFIQUE**

On nous objectera peut-être que l'injection intra-dermique fait entrer en ligne de compte une nouvelle cause d'erreur : celle des réactions non spécifiques. En d'autres termes, on se trouverait pris dans un cercle vicieux, et toute tentative pour dépister les sujets faussement négatifs en augmentant le taux de la tuberculine, ferait tomber dans une autre erreur : celle d'étiqueter positifs des sujets en réalité négatifs. On perdrait en spécificité ce que l'on gagne en sensibilité.

Scheel a bien souligné cette cause d'erreur possible. « Avec 1 mgr. de tuberculine, la réaction de Mantoux nous a donné un peu plus de résultats positifs que la cuti-réaction, mais nous risquons alors de faire entrer en ligne de compte quelques réactions non spécifiques » (Scheel).

Ustvedt avait, dès 1932, attiré l'attention sur le même fait et à l'appui de ses affirmations avait exposé les résultats d'une petite expérience. Nous la rappelons brièvement.

Essayant de dissocier l'élément spécifique de l'élément non spécifique d'une réaction, il eut recours au procédé que voici : A 53 individus il injecta 1 mgr. de bouillon glyciné. Presque tous les sujets ont montré un érythème non persistant disparaissant après 48 heures. Mais, chez 7 sujets sur 53, il constata après 48 heures une rougeur et une induration de 10 mm. Dans deux cas la réaction est demeurée sans changement jusqu'à la 72<sup>e</sup> heure. Ustvedt conclut « le fait qu'une réaction se montre sans modifications jusqu'au 3<sup>e</sup> jour n'est pas un signe spécifique

de la réaction de Mantoux ». Il ajoute : les réactions non spécifiques s'accroissent aussi bien en fréquence qu'en intensité si l'on augmente la concentration du bouillon glyciné.

Les constatations d'Ustvedt présentent un indiscutable intérêt. Mais, n'est-il pas trop absolu lorsqu'il écrit : « une infiltration de 10 mm. après 48 heures est loin d'être toujours l'expression d'une réaction spécifique » ? Essayons d'analyser objectivement les critiques d'Ustvedt. 7 sujets sur 53 présentaient après 48 heures une induration de 10 mm. d'étendue, soit 13,2 % des cas. La proportion est évidemment forte. Mais après 72 heures, 2 réactions seulement persistèrent, soit 3,7 % des cas. D'autre part Scheel a affirmé : « l'induration non spécifique est caractérisée par le fait qu'elle disparaît de 24 à 48 heures après la scarification ». La solution est donc simple. Pour réduire les erreurs au minimum, retardons la lecture des résultats. De la sorte une statistique type « Madsen » ou « Troisier » est solide, car le premier effectuait ses lectures le 3<sup>e</sup> jour, et le second a conseillé de lire les réactions de préférence vers le 4<sup>e</sup> jour. Il ne faut donc pas attribuer une importance excessive aux causes d'erreur : il est impossible de mettre en doute la valeur de la totalité des épreuves pratiquées parce qu'il peut exister 3,7 % de réactions non spécifiques après 72 heures.

Du reste ces mêmes causes d'erreur n'interviennent-elles pas pour une simple cuti-réaction ?

Troisier et Monnerot-Dumaine se sont penchés sur ce problème. Voici un aperçu de leurs résultats. Les sujets dont l'âge est compris entre 0 et 10 ans n'ont présenté aucune réaction positive au bouillon glyciné. Par contre, les sujets âgés de 11 à 20 ans et au delà de 21 ans ont présenté respectivement 17 % et 26 % de réactions positives avec le bouillon glyciné concentré. Il est permis dans la présente discussion se rapportant aux infirmières et aux étudiants, de ne retenir que le dernier pourcentage. Il est normal que tous les sujets positifs au bouillon glyciné l'aient été également avec la tuberculine brute. La seule différence constatée est que la réaction avec la tuberculine brute a toujours été plus intense qu'avec le bouillon glyciné. Ceci mis à part, Troisier termine en disant : « la réaction au bouillon ne se distingue en rien de la réaction à la tuberculine » (1).

(1) Debenedetti et Foret ont essayé de refaire les expériences de Troisier.

Somme toute la même cause d'erreur intervient aussi bien pour la cuti-réaction que pour l'intra-dermo-réaction et il serait vain d'en tirer argument pour vouloir rehausser l'une des deux épreuves au détriment de l'autre.

### DÉSACCORD RELATIF A LA LIMITE INFÉRIEURE D'UNE RÉACTION POSITIVE ET AU TEMPS DE LECTURE

L'étendue minimum d'une réaction positive varie du simple au double si nous comparons d'une part les chiffres donnés par Sayé et de l'autre ceux fournis par M. Troisier. Le premier appelle réaction positive toute réaction dont l'infiltration érythémateuse mesure 1 mm. de chaque côté de la scarification et le second ne considère comme positives, que les réactions ayant 2 mm. de chaque côté de la scarification.

Le coefficient personnel d'interprétation intervient dans la lecture d'une réaction positive. De plus faisons remarquer que même une règle millimétrique en mains, l'appréciation de l'étendue d'une infiltration n'est pas toujours chose aisée lorsque la réaction est aux frontières du négatif et du positif. L'aveu d'Ustvedt est à retenir lorsqu'il écrit : « une exactitude absolue est irréalisable, il n'est pas rare qu'il y ait un peu de subjectivisme dans la question s'il faut noter 1 ou 2 mm. ». M. Sergent a également attiré l'attention sur les cas limites. « Bien souvent, a-t-il dit, il m'est arrivé de me prononcer en faveur du résultat positif alors que mes assistants ou collègues concluaient au résultat négatif et inversement. »

La lecture de la réaction de Mantoux montre encore des divergences plus marquées. Scheel et Ustvedt réclament pour considérer une intra-dermo au milligramme comme positive une papule de 10 mm. tandis que M. Troisier accepte 5 mm. Pour 1 cgr., Wallgren indique 10 mm. et M. Troisier 8 mm.

L'étendue de la réaction aussi bien pour la cuti que pour l'intra-dermo est essentiellement variable non seulement d'un jour

Ils ont obtenu 3,26 % de réactions positives au bouillon glyciné (les préparations utilisées par ces auteurs n'étaient pas identiques aux produits dont s'est servi M. Troisier).

Nous signalons l'article de Brown et Heise sur les intra-dermo-réactions non spécifiques (*Am. R. of Tub.*, 1923, p. 1085).

à l'autre mais même d'une heure à l'autre. Après une augmentation, la réaction atteint son acmé pour décroître dans les jours suivants. Aussi, même si deux auteurs sont d'accord sur l'étendue inférieure d'une réaction positive, nous sommes autorisés à penser que cet accord n'est qu'apparent, si les temps de lecture ne sont pas rigoureusement les mêmes. Une réaction de 10 mm. après 48 heures ne correspond pas à une réaction de 10 mm. après 4 ou 5 jours. Une dimension n'a de valeur qu'en fonction du temps.

Toutes ces mesures se font en réalité d'une façon plus ou moins arbitraire. La démonstration en est fournie par Stroem. 38 sur 204 cuti-réactions dont l'étendue était comprise entre 0 et 1 mm. donnèrent un résultat positif à l'épreuve de contrôle. Somme toute, en admettant 2 mm. comme limite inférieure, non seulement on n'est pas sûr d'avoir étiqueté positives des réactions négatives, mais encore, on n'est pas sûr d'avoir appelé négatives des réactions en réalité positives.

On peut rapprocher de l'expérience de Stroem une intéressante constatation faite par Debré, Lelong et M<sup>lle</sup> Pictet. Des enfants dont la cuti-réaction et les intra-dermo-réactions à 1/10<sup>e</sup> de mgr., 1/2 mgr., 1 mgr. 1/2, 2 mgr. étaient absolument négatives, ont présenté après des intra-dermos à 5 mgr., 7 mgr. et 1 cgr., l'aspect suivant : Chez certains enfants seulement, un granité et une pigmentation rendaient visibles la trace laissée par l'aiguille et parfois même dépassaient très légèrement cette surface. Or, ce granité et cette pigmentation n'existaient que chez les enfants ayant été « en contact » avant leur entrée au Placement familial. « Jamais un vrai témoin, c'est-à-dire un enfant sans contact n'a eu ces réactions, jamais une réaction traumatique n'a laissé de traces semblables », a écrit Debré. Nous pouvons en conclure que dans ces cas la pigmentation et le granité ont une valeur considérables, puisqu'ils indiquent que l'enfant ayant été autrefois en contact à une aptitude réactionnelle différente de celle d'un sujet authentiquement vierge. Il est superflu d'ajouter que tous les auteurs auraient considéré une telle réaction comme franchement négative.

## MÉTHODES POUR AMPLIFIER UNE RÉACTION TUBERCULINIQUE

**Méthode de Marc Weiss et Rist.** — La répétition des réactions peut entraîner une sorte de sensibilisation locale de la peau. Il en résulte que l'épreuve ultérieure est plus intense, plus apparente, plus nette. Mais ici, il ne s'agit pas de fausse sensibilisation comme par exemple dans la réaction de Cassoni pour le kyste hydatique où la répétition des réactions peut entraîner une réaction positive sans valeur (Sergent). Bien au contraire, seul peut être sensibilisé le sujet déjà infecté. La répétition de la réaction à un sujet n'hébergeant pas de bacilles ne peut jamais entraîner même une apparence de réaction positive car la tuberculine n'est pas un antigène complet, la tuberculine est un Haptène. A Weiss, revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur la réaction homéotopique (1). D'après cet auteur, la tuberculine ne peut sensibiliser qu'un organisme déjà infecté et déjà sensibilisé. Pour observer ce phénomène une seule condition est exigible : chaque réaction doit être pratiquée exactement sur la trace de l'épreuve précédente. La sensibilisation est purement locale. Il se produirait en quelque sorte la sommation de plusieurs excitations dont la résultante donne une réponse nette. « Pour les non tuberculeux la réaction homéotopique ne donne rien » (Weiss). Rist a adopté ce procédé pour la cuti-réaction.

**Adjonction d'adrénaline.** — Bouveyron (*Rev. Tub.*, juin 1932) signale que les zones d'érythème et d'infiltration consécutives aux cuti-réactions dues à un mélange d'adrénaline et de tuberculine sont en règle générale beaucoup plus larges que les réactions dues aux applications isolées de tuberculine. L'intérêt de cette méthode est qu'elle serait susceptible de donner un caractère indiscutable de positivité, aux réactions qui ne seraient que douteuses et ébauchées. Cette amplification ne surviendrait que chez un sujet déjà atteint par le bacille et par conséquent on ne risquerait jamais d'avoir des réactions faussement positives.

**Adjonction d'histamine.** — Belletoille a étudié dans sa thèse

(1) Boquet et Valtis ont fait des expériences précises sur la réaction homéotopique (*Soc. de Biol.*, 8 juillet 1933).

inspirée par Huber, si l'histamine pouvait renforcer une réaction tuberculinique ou faire apparaître celle-ci lorsqu'elle est indûment négative. Dans certains cas l'association de tuberculine et d'histamine a donné une réaction positive alors que la tuberculine standard montrait l'absence de réaction. Les réactions obtenues dans ces conditions seraient spécifiques car la même technique essayée chez des sujets neufs n'a jamais pu donner la moindre réponse positive.

### CONSÉQUENCES DU MANQUE D'UNIFORMITÉ TECHNIQUE

Nombreux sont ceux qui ont cherché à supprimer les éléments de confusions en réclamant la standardisation des méthodes tuberculinales. Malheureusement on est obligé de reconnaître que leur appel n'a pas été entendu. Et certains auteurs continuent à ranger sous un même nom des choses tout à fait différentes. Un exemple typique peut être fourni par les articles de Vaja. Cet auteur nous expose dans la *Revue de la Tub.* du 13 mai 1939, les résultats de son enquête dans les lycées militaires de Roumanie. Il affirme avoir constaté 12 négativations. Une cuti-réaction positive serait devenue négative. La chose est évidemment possible. Mais M. Vaja nous dit les intra-dermos des « 12 élèves qui n'ont pas réagi à la tuberculine » présentaient l'aspect suivant : 3 avaient une papule dermique de 10 mm./10 mm., 3 avaient une papule d'un diamètre de 7 mm., 2 de 6 mm., et 4 de 5 mm. L'auteur ne nous renseigne pas sur le taux de son intra-dermo-réaction ni sur son temps de lecture. On remarquera qu'une papule de 10 mm. de diamètre est considérée comme positive unanimement. Les autres peuvent prêter à discussion : tout dépend de la concentration de la tuberculine injectée. Notre étonnement augmente même lorsque Vaja, après avoir dit « 12 élèves n'ont plus réagi à la tuberculine, donc les réactions antérieurement positives sont devenues négatives... » ajoute, « en effet nos 12 élèves qui n'ont plus réagi ont eu une réaction allergique pas trop intense et même faible ». Ouvrons une parenthèse : une réaction allergique pas trop intense, ou même faible, n'a jamais été synonyme de réaction négative, ou alors nous ne comprenons plus ce qu'il convient de faire

entrer dans le cadre de la positivité, et ce qu'il convient d'en exclure. Bien plus, dans une publication antérieure de Vaja (*Revue Tub.*, avril 1938), nous relevons la phrase suivante : « Quant à la technique nous avons toujours pratiqué l'intra-dermo-réaction considérant comme positive seulement les réactions dont la papule dépassait 5 mm. de diamètre. » Conclusion : Vaja appelle négatif en 1939 ce qu'il appelait positif en 1938. Ce tableau montre où peut conduire le désordre de technique et d'interprétations.

Les résultats de l'enquête de Dearing et Brown sur la valeur des diverses tuberculines sont également très démonstratifs. « Ces auteurs constatent que le nombre des enfants ayant une intra-dermo-réaction positive varie considérablement avec la préparation de tuberculine employée. Ainsi, parmi un groupe de 450 enfants, 11,8 % ont réagi avec la P. P. D., d'une maison de commerce et 3,4 % avec la préparation analogue d'une autre maison. Les intra-dermo-réactions effectuées avec 3 tuberculines brutes de provenance différentes ont donné également des pourcentages très différents (78,6 %, 52,6 %, 19,4 %). Il y a donc de très grandes différences dans la qualité des tuberculines, même s'il s'agit de préparations comme la P. P. D., qui sont contrôlées au laboratoire et par des essais cliniques » (C. R. Schaefer, *Bulletin Inst. Pasteur*, 15 déc. 1939).

---

## CHAPITRE II

### Variations de la durée de la période anté-allergique.

---

#### I

#### CONDITIONS D'APPARITION DU PHÉNOMÈNE DE KOCH ET DE LA PREMIÈRE RÉACTION POSITIVE A LA TUBERCULINE

Avant de pouvoir obtenir le phénomène de Koch sur un cobaye (déjà inoculé une première fois) soit par des bacilles virulents, soit par des bacilles morts, il est nécessaire de laisser s'écouler un certain temps. Au cours de cette **période préparatoire**, l'animal répond à une seconde inoculation par un abcès, c'est-à-dire par une lésion analogue à celle de la première inoculation. L'animal ne devient apte à répondre par un phénomène de Koch, c'est-à-dire par une escarre suivie d'une ulcération non persistante, qu'après une phase de latence. Koch dès 1891 avait indiqué que pour observer le phénomène qui porte son nom « le mieux est de prendre des animaux inoculés 4 à 6 semaines auparavant avec succès » (1).

C'est pour avoir négligé le facteur temps — en fonction de la dose — d'importance primordiale que la plupart des expérimentateurs avaient échoué dans leurs tentatives faites en vue de vérifier les travaux du savant allemand. Strauss en particulier n'avait pu obtenir la reproduction du phénomène de Koch que d'une manière imparfaite et inconstante, tandis que S. Arloing, Jules Courmont et Lesieurs obtenaient des résultats contradic-

(1) Koch, *Deutsche med. Woch.*, 15 janvier 1891, p. 101.

toires. Fernand Arloing et André Dufour avaient bien noté cependant que la réinoculation est possible dans les 15 à 20 jours qui suivent la première inoculation. Ce stade franchi, la réinoculation échoue complètement. Ils avaient même remarqué que par l'emploi d'une souche très virulente lors de la première inoculation, la réinoculation échoue plus tôt (1). Malgré cela, la confusion n'était pas dissipée.

Les travaux de Bezançon et De Serbonnes (2) mirent fin aux divergences, et à ces auteurs revient le mérite d'avoir compris toute l'importance du phénomène de Koch et des conditions de son apparition. Bezançon et De Serbonnes insistèrent sur le temps de préparation pendant lequel le cobaye tuberculisé répond comme le cobaye sain. Ils en limitent la durée à 16 ou 18 jours dans leurs expériences. Avant le 16<sup>e</sup> jour, la réinfection donne lieu à un abcès ; après cette date un phénomène nécrotique apparaît (la période de transition donnant lieu à un phénomène mixte). Bien plus, ils ont fait la constatation fondamentale suivante : « à doses égales de bacilles lors de la réinfection, le phénomène de Koch apparaît bien plus précocement chez les cobayes ayant reçu une forte dose lors de l'infection primitive (1/2 mgr.) que chez ceux ayant reçu une faible dose (1/40 de mgr.) ». Mais si cette phase de préparation peut osciller en quelque sorte, et que les fluctuations dépendent de la dose de bacilles, à une forte dose correspondant un temps de préparation court et à une faible dose un temps long, ces auteurs ont vu qu'il existe cependant une limite minimum au-dessous de laquelle l'animal répond toujours par un abcès. En résumé, Bezançon et De Serbonnes ont été les premiers à mettre en relief les conditions indispensables à l'apparition du phénomène de Koch et à souligner toute l'importance des facteurs temps et dose.

L'intérêt du phénomène de Koch est immense car les lois qui conditionnent son apparition sont les mêmes que celles qui régissent l'apparition des réactions à la tuberculine. Nous résumerons ces données dans le tableau suivant :

(1) F. Arloing et Dufour, C. R. Société de Biologie, p. 422, 1910.

(2) Bezançon et De Serbonnes, *Annales de Médecine*, n° 1, 1914, p. 129. Congrès de Médecine, 1912.

### Lois régissant le phénomène de Koch.

La phase préparatoire au cours de laquelle le phénomène de Koch n'apparaît pas est d'autant plus courte que la dose de bacilles d'inoculation primitive est plus forte (Bezançon et De Serbonnes).

La phase préparatoire est d'autant plus courte que la première inoculation est produite par une souche plus virulente.

Le phénomène de Koch apparaît plus tôt lorsque la dose de bacilles employée pour la réinfection est plus forte (vrai jusqu'à un certain point) (Bezançon et De Serbonnes).

« Si on fait des réinoculations trop précoces on obtient constamment un abcès et cela quelle que soit la dose de bacilles employées pour la réinfection. La lésion allergique demande donc un certain temps de préparation pour apparaître » (Bezançon et De Serbonnes).

Chez les animaux arrivés au terme ultime de leur maladie, ou chez l'animal cachectique, le phénomène de Koch ne se produit plus (Bezançon et De Serbonnes).

L'analogie étroite des conditions d'apparition du phénomène de Koch et des réactions tuberculiniques n'avait pas échappé

### Lois régissant les réactions à la tuberculine.

La première réaction positive à la tuberculine apparaît après une période d'autant plus courte que la dose de bacilles injectée est plus forte (Debré).

La première réaction positive à la tuberculine apparaît après une période d'autant plus courte que les bacilles injectés sont plus virulents.

La première réaction positive à la tuberculine apparaît après une période d'autant plus courte que la dose de tuberculine employée est plus forte (vrai jusqu'à un certain point).

Quelle que soit la dose de bacilles employés pour l'inoculation (1 mgr. ou 1 cgr.), il existe une période où même les doses fortes de tuberculine ne peuvent donner une réponse positive. La durée de cette période est de 3 jours (Debré) à 5 jours (Boquet).

La réaction à la tuberculine est négative chez les animaux et malades cachectiques, ou arrivés au terme ultime de leur maladie.

à Bezançon et De Serbonnes. « Dans toutes nos expériences sur le cobaye écrivaient-ils, nous avons nous-mêmes observé l'étroit parallélisme entre ces deux réactions. Chaque fois que nos cobayes présentaient une réaction nécrotique de superinfection nous constatons chez les cobayes provenant du même lot une lésion cutanée analogue après inoculation de tuberculine. Inversement, si nous obtenions un abcès de réinoculation, nous n'obtenions pas de réactions cutanées à la tuberculine. »

Si les lois formulées par Bezançon et De Serbonnes au sujet du phénomène de Koch et particulièrement de la période préparatoire se retrouvent rigoureusement dans les réactions tuberculiniques et particulièrement dans la période pré-allergique, il serait néanmoins erroné d'en déduire qu'il existe une identité absolue entre les réactions tuberculiniques et le phénomène de Koch. Les deux phénomènes ne se confondent pas et demeurent distincts. En effet, les règles énoncées plus haut s'appliquent seulement aux cas où l'animal réagit franchement aux réinoculations soit par un abcès typique, soit par un phénomène de Koch typique, mais ne concernent nullement la période de transition au cours de laquelle on constate des réactions atypiques, ébauchées ou accélérées. En réalité, la phase préparatoire du phénomène de Koch correspond plus à la période comprise entre le jour de l'inoculation et la première réaction tuberculinique donnant une escarre, qu'à celle comprise entre l'inoculation et la première réaction simplement positive (rougeur et induration mais sans escarre). En effet, d'après Bezançon et De Serbonnes le phénomène de Koch s'obtient au bout de 16 à 18 jours pour une dose primo-infectante atteignant 1/2 mgr., et d'après Boquet et Bretey, les mêmes doses fortes, — 0,1 mgr. à 1 mgr. — ne permettent pas à l'animal de donner une réponse nécrotique à la tuberculine avant le 18<sup>e</sup> jour. Chez le cobaye tuberculisé la réponse nécrotique apparaît donc dans les mêmes délais, que la sollicitation ait lieu avec des bacilles vivants, des bacilles morts ou de la tuberculine. « La formation de la croûte a écrit Besredka (1), chez le cobaye tuberculisé auquel on injecte de la tuberculine, de même que la formation de la croûte chez le cobaye tuberculeux auquel on injecte des bacilles, sont l'expression l'une et l'autre, de la même immunité cutanée anaphylactique, propre aux cobayes tuberculisés. »

(1) Besredka, *La Presse médicale*, 4-7 décembre 1940.

Debré et Bonnet reprenant et confirmant les expériences de Bezançon et De Serbonnes ont cherché de plus à préciser avec minutie les limites de la période pré-allergique et de voir si cette période correspondait exactement à la phase préparatoire du phénomène de Koch. Ces auteurs ont porté tout leur effort sur l'étude de la « ligne de démarcation » séparant la période sans phénomène de Koch de la période avec phénomène de Koch.

Leurs expériences ont porté sur 3 lots de cobayes ayant tous été inoculés à 5 reprises différentes à l'aide de 0,1 mgr. de bacilles.

Le premier lot fut inoculé quotidiennement avec 0,1 mgr. de bacilles pendant 5 jours. Après une incubation de 8 à 10 jours tous les nodules furent identiques. « La première réaction à la tuberculine explique Debré apparaissant du 8<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour, tous les nodules identiques sont donc dus à des inoculations faites en période anté-allergique (1). »

Dans un second lot, les cobayes furent inoculés tous les 5 jours. Les deux premiers nodules furent identiques aux précédents, mais « le 3<sup>e</sup> nodule coïncide avec le début de la période anté-allergique, il apparaît plus tôt que les deux premiers, incubation plus courte et ne grossit que fort peu, ne s'ulcère pas, ne provoque que de faibles réactions ganglionnaires ». Le 4<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> nodules sont semblables au 3<sup>e</sup>.

Les cobayes du 3<sup>e</sup> lot furent inoculés tous les 10 jours. Le premier nodule ressemblait aux nodules des cobayes du premier lot. Le 2<sup>e</sup> nodule (inoculation faite au début de la période anté-allergique) et le 3<sup>e</sup> ressemblaient aux derniers nodules des cobayes du 2<sup>e</sup> lot. La 4<sup>e</sup> inoculation donne parfois un phénomène de Koch, parfois un phénomène mixte, tandis que la 5<sup>e</sup> inoculation donne un phénomène de Koch typique.

La conclusion d'ensemble de cette très intéressante expérience est que toutes les surinfections faites pendant la période pré-allergique donnent lieu à des abcès non différents de ceux que donnerait un animal sain. Après l'apparition de la première réaction tuberculinique positive les réactions de l'animal vis-à-vis d'une surinfection sont modifiées. Dans la période qui suit immédiatement la première réaction tuberculinique positive,

(1) Debré et Bonnet, C. R. Soc. de Biol., 8 juillet 1922 ; *Journal médical français*, sept. 1922.

« les lésions de surinfection sont du type mixte ». Puis, après cette phase de transition le phénomène de Koch apparaît d'une façon typique. Le phénomène de Koch typique n'est donc pas contemporain de l'état allergique car un certain délai s'écoule entre la date d'apparition de la première réaction tuberculinique positive et la date où le phénomène de Koch typique devient possible. Mais par contre on peut dire que, dès que l'animal est capable de réagir à une réinoculation d'une façon différente de l'animal sain (soit par un abcès n'ayant pas les mêmes caractères que celui d'un animal neuf, soit par un phénomène de Koch) il est aussi capable de réagir à la tuberculine. « Ainsi, conclut Debré se trouvent mises en évidence les différences essentielles de réactions de l'animal tuberculisé avant et après l'établissement de l'état allergique : dans la période anté-allergique toutes les inoculations faites tous les jours ou tous les 5 jours sont identiques, l'animal continue à réagir comme un animal neuf. Dès que l'état allergique défini par la capacité de réagir à la tuberculine est établi, l'attitude de l'animal vis-à-vis des surinfections est modifiée. Sa réaction vis-à-vis des surinfections et celle vis-à-vis de la tuberculine suivent du reste une marche parallèle ; quand l'animal est capable de produire le phénomène de Koch après les surinfections bacillaires, il réagira aussi à l'intra-dermo-réaction tuberculinique par une escarre. »

Calmette avait cependant émis quelques réserves au sujet du parallélisme existant entre l'attitude de l'animal vis-à-vis des surinfections et celle vis-à-vis de la tuberculine. Il cite l'exemple de cobayes ayant reçu par voie sous-cutané 50 à 100 mgr. de B. C. G. La première réaction tuberculinique positive apparaît 5 jours après l'inoculation, mais des bacilles virulents ne déterminent le phénomène de Koch qu'entre le 18<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour. « Pourtant à ce moment leur réceptivité est à peine modifiée et leur résistance qui s'accroît par la suite, n'atteint son maximum que vers la 4<sup>e</sup> ou la 6<sup>e</sup> semaine après la vaccination. »

Calmette cite également d'autres exemples où « à une sensibilité médiocre et transitoire correspond une résistance complète et durable aux infections d'épreuve ». Les réserves de M. Calmette montrent qu'il ne faut pas se hâter de généraliser.

Nous pouvons néanmoins retenir que dans l'ensemble les conditions d'apparition du phénomène de Koch sont similaires à celles qui régissent l'apparition de la première réaction tuberculinique

positive (pour des bacilles normalement virulents). Leur étude ne peut que servir utilement à la compréhension des variations de ce qu'il est convenu d'appeler la période d'incubation de l'infection tuberculeuse (1).

## II

### VARIATIONS DE LA DURÉE DE LA PÉRIODE ANTÉ-ALLERGIQUE AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL

**Variations selon la dose de bacilles.** — C'est bien une donnée universellement admise que celle relative aux rapports existants

(1) I. **Le phénomène de Koch existe-t-il chez l'homme ?** — Le professeur Leuret, dans la préface du livre d'Aubertin : *Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme*, répond de la façon suivante : « Ne nous hâtons pas de conclure sans restrictions du domaine expérimental aux faits observés en clinique. Aucune espèce animale ne présente à l'infection bacillaire les mêmes aptitudes réactionnelles que l'homme... Amené dans un but thérapeutique et sur la demande formelle de quelques malades qui se savaient perdus, à tenter sur eux les essais dont j'aurai à m'expliquer plus tard, j'ai injecté des bacilles tuberculeux vivants et virulents dans le tissu cellulaire de malades déjà tuberculeux en activité, les uns présentant des cuti-réactions positives, d'autres avec cuti-réactions négatives. On aurait pu s'attendre au moins chez les premiers, si les données expérimentales devaient être exactement transposées en clinique humaine, à l'apparition du phénomène de Koch ; or, il n'en fut rien et nous avons vu constamment se former et se développer au point d'inoculation un abcès froid tuberculeux, d'ailleurs d'évolution éphémère, où le bacille pullule, se multiplie et reste virulent donnant en définitive une quantité de bacilles très supérieure à la quantité injectée : pas d'escarre, réaction ganglionnaire, tendance naturelle à la cicatrisation, après un cycle, ne différant pas notablement de celui de la petite gomme tuberculeuse spontanée et primitive de la peau. N'y a-t-il pas là une illustration frappante de la différence qui peut séparer les faits expérimentaux de ceux relevés en clinique humaine. »

II. — Philibert n'a pas pu obtenir le phénomène de Koch chez le lapin.

III. — Nous n'avons voulu étudier dans les pages précédentes que les conditions d'apparition du phénomène de Koch « cutané ». Pour ne pas surcharger notre texte, nous avons délibérément laissé de côté le phénomène de Bail, les réactions pleurales, méningées, testiculaires, pulmonaires, circulatoires, etc... Des détails très complets se trouvent dans le mémoire de Boquet « Hypersensibilité et Immunité » (*Encyclopédie médico-chirurgicale*) dans les articles de Bezançon et de De Serbonnes, de Rist, Léon Kindberg et Rolland (*Annales de Médecine*, 1914) dans la thèse de Rolland « Phénomène de Koch » (Paris, 1914).

entre la durée de la période pré-allergique et le nombre de bacilles ayant pénétré dans l'organisme de tel ou tel animal. La durée de cette phase est inversement proportionnelle à la dose de bacilles inoculés. Tous les travaux concordent en ce sens et cette notion repose aujourd'hui sur des bases solides. Que l'expérience ait lieu avec des bacilles virulents (Souche Vallée), des bacilles à virulence atténuée (Trudeau R. I.), des bacilles avirulents (B. C. G.), ou des bacilles morts, les conclusions sont identiques : la durée de la période pré-allergique décroît lorsque la dose infectante suit la courbe inverse (Nocard, Rossignol, Vallée, Roemer, Joseph, Kleinchmidt, Debré, Paraf, Dautrebande, Boquet, Bretey, etc.).

**Variations selon la virulence des bacilles.** — Pour une même dose infectante la durée de la période pré-allergique est d'autant plus courte que les bacilles sont plus virulents (Boquet et Bretey).

**Variations selon le mode d'infection.** — A. Voie sous-cutanée et voie intra-cardiaque : la période pré-allergique est plus longue chez les cobayes infectés par voie intra-cardiaque que chez ceux ayant reçu la même dose infectante par voie sous-cutanée (Debré, Paraf et Dautrebande).

B. Voie sous-cutanée et voie veineuse : chez le lapin infecté par voie veineuse, la réinoculation donne des résultats plus précoces que chez les lapins infectés par voie sous-cutanée (Courmont).

C. Voie sous-cutanée et voie intra-péritonéale : Debré n'a pas constaté de différences dans la durée des périodes pré-allergiques consécutives à l'inoculation intra-péritonéale ou sous-cutanée de bacilles virulents. Par contre, Boquet et Bretey opérant à l'aide de bacilles morts ont pu mettre en évidence un certain raccourcissement de la période pré-allergique lorsque l'inoculation était intra-péritonéale.

D. Voie sous-cutanée et voie intra-dermique : Boquet et Nègre, Boquet et Bretey ont remarqué que l'infection par voie dermique sensibilise moins rapidement que l'infection par voie sous-cutanée.

E. Voie sous-cutanée et voie intra-testiculaire ou pulmonaire.

La période pré-allergique est plus courte chez les cobayes inoculés par voie intra-testiculaire ou pulmonaire que chez ceux infectés par voie sous-cutanée. (Résultats obtenus par Saenz à l'aide de bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline.)

**Variations selon les « adjuvants » employés.** — Reprenant une méthode déjà utilisée par Vallée, Coulaud eut le mérite de remarquer l'allergie intense et durable qui apparaît chez les animaux après injection de bacilles morts enrobés dans la paraffine. Saenz remplaça la paraffine solide à la température ordinaire par de l'huile de vaseline. Cette technique lui a permis de mettre en évidence un certain raccourcissement de la période pré-allergique. De plus, par le même artifice, Saenz a pu obtenir l'état allergique avec des doses de bacilles morts identiques à celles qui, suspendues dans l'eau, ne peuvent sensibiliser le cobaye.

**Variations selon l'état physiologique de l'animal.** — La grossesse provoque un retard dans l'apparition de la première réaction tuberculinique positive chez le cobaye. Il semble de plus exister après l'accouchement, une période d'une durée de 10 jours au cours de laquelle les cobayes répondent négativement à toutes les épreuves tuberculiniques. Ce phénomène semble constant non seulement au moment de la grossesse mais même chez les animaux tuberculeux antérieurement et chez ceux ayant des grossesses successives, Debré a pu l'observer après chaque accouchement (observation faite sur un cobaye femelle ayant présenté 2 grossesses). (Tous ces résultats ont été obtenus par Debré, Paraf et Dautrebande.)

**Variations selon l'âge.** — Kleinchmidt a observé un raccourcissement de la durée de la période pré-allergique chez le cobaye nouveau-né par rapport au cobaye plus âgé. Debré, Paraf, et Dautrebande n'ont pu confirmer les conclusions précédentes. (Les résultats ne sont peut-être pas tout à fait comparables : Kleinchmidt a employé 1/10 de mgr. de bacilles et Debré 1/100 de mgr.).

**Variations selon la dose de tuberculine employée.** — Il est inexact de croire que la sensibilité cutanée à la tuberculine, une fois positive, se maintient à un taux stable. Bien au contraire,

l'allergie est un phénomène essentiellement variable. Boquet et Bretey ont étudié la sensibilité tuberculinique en recherchant chaque fois la plus petite dose de tuberculine susceptible de donner une réponse cutanée positive. Cette méthode permet d'atteindre une grande précision. Boquet et Bretey ont ainsi tracé les courbes de sensibilité à la tuberculine dues aux bacilles virulents, à la souche Trudeau R. I., au B. C. G. et aux bacilles morts. Dans tous les cas et quelle que soit la souche employée, la sensibilité suit plus ou moins rapidement une courbe d'abord ascendante, atteint un maximum, puis décroît assez régulièrement (à condition que l'animal ait été protégé contre toute nouvelle infection). Ainsi, prenons la courbe due aux bacilles virulents (Souche Vallée), l'animal ne réagit d'abord positivement que pour 0,01 de tuberculine, puis sa sensibilité augmente, il donne successivement une réaction positive pour 0,0002 cc. ; 0,0001 ; 0,000.04 ; 0,000.03 ; 0,000,025 ; 0,000.020. La forme générale de la courbe indique que plus l'épreuve tuberculinique est faite à l'aide d'une dose faible et plus on risque d'avoir une période pré-allergique indûment prolongée. Cette erreur pourrait être plus grande pour le B. C. G. que pour les bacilles virulents car la courbe dans ce cas est moins brusque au départ. Prenons par exemple des chiffres extrêmes. Un cobaye inoculé avec 0,001 mgr. de la souche Vallée commence à réagir positivement à 0,01 de tuberculine dès le 8<sup>e</sup> jour ; si, cependant nous avons employé comme dose d'épreuve 0,000.02 cm. de tuberculine la première réaction positive ne serait survenue que vers le 50<sup>e</sup> jour (1).

(1) En clinique humaine, des faits du même ordre ont été signalés par les auteurs qui ont étudié la durée de la période pré-allergique soit après une contamination spontanée soit après injection de B. C. G. La stich-réaction peut révéler l'allergie bien avant la cuti-réaction (Dietl), l'Epreuve de la tuberculine sous-cutanée peut être positive bien avant le Pirquet (Hamburger), l'intra-dermo-réaction est souvent positive bien que le Pirquet donne encore une réponse nulle, etc., etc... De très nombreux cas de ce genre ont été signalés.

Une étude de Sayé sur des enfants vaccinés par le B. C. G. mérite d'être rappelée. Un groupe de 51 enfants a été vacciné par le B. C. G. soit par voie intra-dermique, soit par voie sous-cutanée. Etudiant les délais d'apparition de la première réaction cutanée positive, Sayé constate que dans 40 % des cas (lire 40 % au lieu de 4 %) l'intra-dermo avec 1 à 10 mgr. a donné un résultat positif avant la réaction de Pirquet. « Plus la dose de B. C. G. est forte, plus précoce est l'apparition de l'intra-dermo-réaction par rapport à la cuti » (Sayé).

### III

## VARIATIONS DE LA DURÉE DE LA PÉRIODE ANTÉ-ALLERGIQUE DANS L'ESPÈCE HUMAINE

Beaucoup plus complexe est l'étude de la période pré-allergique chez l'homme que chez les animaux. On ne peut avec une précision suffisante fixer le moment du contact *efficient*. Le plus que l'on puisse faire est d'essayer par l'étude des conditions de vie, de l'entourage, et du milieu dans lequel vit un enfant, de localiser la période que nous estimons avoir été dangereuse.

Les mêmes difficultés se rencontrent au sujet de la dose de bacilles ayant pénétré dans un organisme. Toute évaluation directe de ce genre est pratiquement impossible. Ignorant le moment du contact et la dose, on devine combien pourrait être difficile la fixation d'une période pré-allergique en clinique humaine. Il ne faut toutefois pas renoncer à cette étude. Les travaux de Léon Bernard et Debré ont **considérablement** enrichi ce chapitre. Dans quelques cas, on peut en effet voir se réaliser des conditions presque expérimentales au sujet du « moment ». Ainsi, si un enfant véritablement indemne de tuberculose se trouve exposé pendant une période très courte à une source bacillifère, on peut mesurer la durée de la période pré-réactionnelle, en guettant l'apparition de la première réaction tuberculinique positive, qui en indique le terme ultime. Quelques cas privilégiés permettent donc de connaître avec une précision suffisante le moment de la pénétration du bacille, et, de ce fait nous pouvons obtenir des renseignements sur la durée de la période pré-allergique et sur ses variations éventuelles.

Rist (1) a soutenu que, dans certains cas lors d'une infection massive, un sujet peut mourir avant l'apparition de la première réaction tuberculinique positive.

M. Marfan (2) a signalé que la durée minima de la période pré-allergique était de 6 jours. Peyrer (3) a observé un cas où la période d'incubation fut de 8 jours. Il est difficile de retenir

(1) Rist, *La Tuberculose*. Colin, 1927, p. 156.

(2) Marfan, *Le Nourrisson*, 1924, p. 153.

(3) Peyrer, cité dans Souleyre, *Presse médicale*, 1<sup>er</sup> avril 1922.

toutes les observations se rapportant à ce sujet, car certaines sont discutables, et d'autres manquent de précisions. Les plus connues méritent toutefois d'être citées, car si nous ignorons le moment exact où le bacille a pénétré dans l'organisme, nous n'ignorons pas l'âge du sujet et c'est parfois un élément précieux excluant toute erreur d'évaluation ou plutôt les erreurs ne peuvent être commises que dans le sens d'une exagération de la durée de la période pré-allergique. En effet lorsqu'un nourrisson réagit à la tuberculine, on peut affirmer que la durée de la période pré-allergique n'a pu et pour cause dépasser l'âge du sujet (à condition d'éliminer la contamination intra-utérine). Et, plus un nourrisson est jeune, moins on a de chances de faire une estimation erronée. A titre d'exemples nous donnons l'âge de quelques nouveau-nés et nourrissons ayant réagi positivement à la tuberculine : (1), (2), 9 jours (Zarfl) ; 11 jours (Zarfl) ; 15 jours (Jeanneret) ; 17 jours (Zarfl) ; 18 jours (Combes) ; 20 jours (Marfan) ; 30 jours (Moltrecht) ; 33 jours (Lawatschek) ; 35 jours (Romer) ; (39 jours Pollak), etc...

Dans le même ordre d'idées, nous pouvons citer des observations où le moment du contact a pu être saisi avec une assez grande précision. Il s'agit le plus souvent d'enfants soignés à l'hôpital pour une affection non tuberculeuse. Accidentellement, ils se trouvent à un moment donné au voisinage d'un malade cracheur de bacilles ; il est aisé d'attendre le jour où la réaction tuberculinique négative se transforme en réaction positive pour connaître la durée de la période pré-allergique.

Dans une observation de Dietl, il s'agit d'un enfant de 12 ans. Dernière cuti-réaction négative le 12 juillet ; première réaction positive le 16 juillet ; contact du 24 au 28 juin. La période pré-allergique a donc été de 18 à 24 jours. Hamburger a observé 3 enfants respectivement âgés de 27 mois, 2 ans, 5 ans, qui, pendant leur séjour à l'hôpital se sont trouvés à un moment donné en contact avec des malades dont l'expectoration était bacillifère. La première cuti-réaction positive est apparue 17 jours après le contact dans le premier cas, 20 jours dans le second et 21 jours dans le troisième.

(1) Burnet, *Annales de l'Inst. Past.*, 29, 1915, p. 274.

(2) Debré et Jacquet, *Annales de Méd.*, 1920, p. 122 ; Debré et Laplane, *Presse méd.*, 2 févr. 1924.

Quelle est la durée « maxima » de la période pré-allergique ?  
Il est classique d'admettre qu'elle ne dépasse pas 4 mois.

\* \* \*

### **La période pré-allergique peut-elle se prolonger ?**

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de faire une enquête chez des enfants remplissant les conditions suivantes :

I. Avoir été en contact.

II. Avoir été séparé de façon absolue du premier contact et de tout nouveau contact.

III. Avoir conservé une réaction cutanée négative à la tuberculine après une période d'observation permettant d'éliminer la phase anté-allergique normale.

IV. Avoir viré après une longue séparation de la source contagieuse.

Nous énumérons des conditions idéales d'observation et nous osons même écrire expérimentales. Nous avons pu procéder à cette enquête au Placement familial des Tout-Petits qui remplit toutes les conditions requises.

Nous ne croyons pas inutile de rappeler qu'une telle observation ne peut se réaliser que chez le tout jeune enfant. En effet, dès que l'enfant est capable de marcher seul, de jouer avec des camarades, d'aller à l'école, le cercle de son entourage s'élargit et il devient difficile d'éliminer avec certitude un contact accidentel. Nous pensons que jusqu'à 2 ans et à la rigueur jusqu'à 4 ans l'entourage est bien restreint — l'enfant n'approche qu'un nombre limité de personnes — et un contaminateur pourrait plus facilement être retrouvé lors d'un examen.

Nous avons compulsé tous les dossiers du Placement familial des Tout-Petits depuis 1920, date de sa création.

Nous avons laissé de côté plusieurs groupes d'observations :

A. Celles où malgré la cutinégative avant l'entrée à l'œuvre ou peu après l'admission, on ne pouvait écarter la possibilité d'une période anté-allergique normale.

B. Celles des enfants ayant reçu du B. C. G. soit à la naissance soit peu après leur entrée au Placement.

C. Celles où l'enquête après le virage a permis de découvrir une contamination nouvelle possible dans l'entourage immédiat de l'enfant (visites le plus souvent).

D. Il va de soi que nous avons éliminé tous les contaminés, c'est-à-dire tous ceux admis avec une cuti-réaction positive.

Les enfants du Placement familial des Tout-Petits vivent dans des conditions privilégiées. Ils sont groupés par centre. Sous l'autorité d'un médecin, des infirmières spécialisées de Puériculture veillent constamment sur eux. Une infirmerie reçoit tout nourrisson accusant le moindre trouble et tous les examens nécessaires sont entrepris sans délai. Il importe de souligner que tout virage suspect de la cuti-réaction donne généralement lieu à une enquête approfondie portant sur toutes les personnes susceptibles d'approcher l'enfant.

Nous n'avons pu recueillir que 10 observations satisfaisantes (chiffre infime si l'on songe que le Placement a près de 22 années d'existence, et qu'il compte en permanence 600 enfants présents dans ses différents centres). Il est cependant juste d'ajouter que les observations d'enfants sans B. C. G. deviennent de moins en moins nombreuses, par suite de l'extension de la méthode de Calmette et Guérin, et de sa fréquente application au Placement familial.

### **Calcul de la période pré-allergique.**

Une précision rigoureuse ne saurait être atteinte dans ce domaine.

**Que doit-on prendre comme point de départ ?** — Lorsque le contact est court — 24 heures et parfois moins — on connaît avec une approximation suffisante le jour où a eu lieu « l'inoculation ». Ces cas sont toutefois rares. En général la période d'exposition est prolongée et peut s'étendre à plusieurs mois, la tâche de l'enquêteur pour déterminer et préciser le moment de la pénétration du bacille devient malaisée, d'autant plus que l'enfant a pu être contaminé en plusieurs fois, à des dates rapprochées ou espacées. Aussi nous a-t-il semblé préférable surtout dans l'importante question qui nous intéresse, d'essayer de nous rap-

procher de l'exactitude maximum et d'adopter comme point de départ la date de cessation de tout contact. De la sorte, nous sommes sûrs de ne pas pécher « par excès mais par défaut ».

***Que doit-on considérer comme point de terminaison ?*** —

Il est généralement admis — par définition — que la fin de la période pré-allergique coïncide avec l'apparition de la première cuti-réaction positive. Cette méthode est acceptable si les cutis ou les intra-dermo-réactions sont faites en série et à des intervalles très rapprochés (5 à 6 jours). L'erreur dans ce cas serait seulement de l'ordre de quelques jours. Supposons cependant que l'intervalle entre la dernière cuti négative et la première cuti positive soit de 2 mois. Dans ce cas rien ne prouve que le virage n'a pas eu lieu immédiatement après la dernière réaction négative et l'erreur serait appréciable puisqu'elle atteindrait plusieurs semaines. Aussi, avons-nous cru bon d'adopter dans nos calculs comme fin de la période pré-allergique la date de la dernière cuti négative et non celle de la première cuti-réaction positive.

Notre sévère manière de calculer montre assez que les durées de nos périodes pré-allergiques sont des durées « minima ». Il est presque certain que dans tous les cas la durée réelle est supérieure aux chiffres que nous fournissons.

\* \* \*

**Durées de nos périodes pré-allergiques.**

|                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Observation N° 1.....  | 7 mois.                  |
| Observation N° 2.....  | 2 ans et 1 mois.         |
| Observation N° 3.....  | 2 ans, 8 mois, 5 jours.  |
| Observation N° 4.....  | 2 ans, 7 jours.          |
| Observation N° 5.....  | 2 ans, 9 mois, 3 jours.  |
| Observation N° 6.....  | 2 ans, 7 mois, 26 jours. |
| Observation N° 7.....  | 1 an, 4 mois, 16 jours.  |
| Observation N° 8.....  | 8 mois, 22 jours.        |
| Observation N° 9.....  | 5 mois, 12 jours.        |
| Observation N° 10..... | 1 an, 3 mois, 7 jours.   |

### Age des sujets au moment du contact.

|                   |                                             |
|-------------------|---------------------------------------------|
| Observation N° 1  | De 0 à 4 mois, 25 jours.                    |
| Observation N° 2  | De 0 à 4 mois et de 7 mois à 7 mois 1/2.    |
| Observation N° 3  | De 0 à 1 an, 5 mois, 7 jours.               |
| Observation N° 4  | De 0 à 2 ans, 27 jours.                     |
| Observation N° 5  | De 0 à 2 mois, 24 jours.                    |
| Observation N° 6  | De 0 à 1 mois, 5 jours.                     |
| Observation N° 7  | De 0 à 17 mois.                             |
| Observation N° 8  | De 0 à 1 an, 25 jours.                      |
| Observation N° 9  | De 0 à 4 mois, 7 jours.                     |
| Observation N° 10 | Du 13 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> jour. |

Il ressort de notre tableau que tous les contacts ont commencé immédiatement après la naissance. On considère généralement que c'est un facteur aggravant. Léon Bernard et Debré avaient montré autrefois le rapport qui existe entre l'âge de l'enfant contaminé et les effets de la contamination. Plus le sujet est jeune et plus la contamination semblait dangereuse voire même mortelle. Ces auteurs avaient même donné un tableau où l'on voyait les décès diminuer au fur et à mesure que le contact s'était produit à un âge plus avancé. Ainsi sur 5 enfants âgés de moins de 15 jours au moment de la cessation du contact, le nombre de décès a été de 5 ; sur 10 enfants âgés de 18 mois à 2 ans au moment de la cessation du contact le nombre des décès a été nul. Dans nos 10 observations les enfants ont été exposés au moment où leur sensibilité réceptive paraissait au maximum et au moment où ils avaient le plus de chances de faire une infection à évolution grave.

### Durée du contact.

|                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| Observation N° 1.....  | 4 mois, 25 jours.      |
| Observation N° 2.....  | 4 mois 1/2.            |
| Observation N° 3.....  | 1 an, 5 mois, 7 jours. |
| Observation N° 4.....  | 2 ans, 27 jours.       |
| Observation N° 5.....  | 2 mois, 24 jours.      |
| Observation N° 6.....  | 1 mois, 5 jours.       |
| Observation N° 7.....  | 17 mois.               |
| Observation N° 8.....  | 1 an, 25 jours.        |
| Observation N° 9.....  | 4 mois, 4 jours.       |
| Observation N° 10..... | 2 jours.               |

Nous ne relevons que 2 cas où le contact a été éphémère (N° 10, contact de 2 jours, père bacillifère mais éduqué et prenant des précautions ; N° 6, contact imprécis de 1 mois, 5 jours). Le contact a été prolongé et même de longue durée dans tous les autres cas.

\* \* \*

Les chiffres que nous fournissons aussi bien pour la durée du contact que pour l'âge des sujets au moment du contact sont approximatifs. Certains détails importants, indiquant comment a été découvert le contaminateur et dans quelles conditions a eu lieu le contact ne peuvent être schématisés. Seule la lecture des observations permet de « faire le point » pour chaque cas avec le maximum de précisions.

#### Intensité du contact.

- |                    |                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Observation N° 1.  | Mère expectoration bacillifère.<br>Allaitement maternel : 15 jours. |
| Observation N° 2.  | Mère expectoration bacillifère.<br>Allaitement maternel : 1 mois.   |
| Observation N° 3.  | Mère expectoration bacillifère.<br>Contact intime et permanent.     |
| Observation N° 4.  | Mère expectoration bacillifère.<br>Allaitement maternel : 4 mois.   |
| Observation N° 5.  | Mère expectoration bacillifère.<br>Allaitement maternel : 2 mois.   |
| Observation N° 6.  | Mère suspecte ; oncle tuberculeux.                                  |
| Observation N° 7.  | Père et frère malades non contagieux.                               |
| Observation N° 8.  | Père expectoration bacillifère.<br>Contact intime.                  |
| Observation N° 9.  | Mère atteinte de tuberculose pulmonaire.                            |
| Observation N° 10. | Père expectoration bacillifère.<br>Contact discret et éphémère.     |

En résumé, dans 7 observations sur 10, le contaminateur a eu sûrement *au moins à un moment donné* une expectoration bacillifère (dont dans 4 cas la mère nourrissait son enfant au sein) ; dans 2 autres cas (Observations N°s 9 et 6) il y avait vraisemblablement des bacilles dans les crachats.

## OBSERVATIONS

---

### Observation N° 1.

S... Jean-Paul, né le 5 décembre 1936, à Saint-Louis.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* présente une radiographie normale.

*Mère :* signes d'imprégnation tuberculeuse apparus après la naissance de Jean-Paul (toux, fatigue, amaigrissement). La radiographie montre d'anciennes lésions bilatérales et même une image de P. N. O. spontané. L'analyse des crachats montre la présence de B. K. On lui conseille une admission en sanatorium.

*Antécédents collatéraux :*

*Frères :* Alexis, 9 ans, séjour à Berck depuis avril 1934 pour abcès froid. Jacques, 9 ans, est à l'Assistance publique.

*Sœur :* Christiane, 6 ans. Présente une cuti-réaction positive.

*Contact :*

Intime s'étendant de la naissance à 5 mois (5 déc. 1936 au 30 avril 1937). Allaitement maternel pendant 15 jours.

*Cuti-réaction* — le 2/6/37.

*Admis au Placement familial le 15 juin 1937 :* juin 1937 : broncho-pneumonie. 28 juillet 1937 : cuti-réaction —. Août 1937 : érythème bulleux. 16 octobre 1937 : cuti-réaction —. 15 janvier 1938 : cuti-réaction —. 19 février 1938 : congestion pulmonaire. 25 mai 1938 : stomatite. Juin 1938 : cuti-réaction +. (L'enquête faite en vue de découvrir le contaminateur a donné des résultats négatifs. Toute la famille des nourriciers a été examinée. Aucune visite de la mère n'a eu lieu.) Radiographie normale le 7 septembre 1938. 26 octobre 1938 : conjonctivite phlycténulaire. 22 février 1939 : adénite cervicale droite volumineuse. Mai 1939 : l'enfant est ramené à la Crèche Léon-Bernard. L'adénite est ponctionnée : pas de B. K. Juin 1939 : départ pour Berck nécessité par une fistule de l'adénite. Mars 1940 : retour de Berck.

En résumé, la période pré-allergique a été de 7 mois (15 juin 1937 au 15 janvier 1938). Une adénite cervicale fistulisée a suivi de quelques mois le virage et a nécessité un séjour à Berck.

Il est intéressant de noter, parmi les collatéraux, un frère Alexis, âgé de 9 ans, soigné à Berck pour tuberculose externe, et une sœur Christine, présentant une cuti-réaction positive. Nous

ignorons le comportement tuberculinique de Jacques. L'ensemble montre bien néanmoins que la maladie de la mère n'est pas récente.

### Observation N° 2.

Z... Henri, né le 1<sup>er</sup> avril 1922.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* bien portant.

*Mère :* le début apparent de la maladie remonte à 1920. Séjour en sanatorium de 1920 à 1921, d'où, elle sort améliorée. Grossesse en 1921. Hémoptysie en novembre 1922. Expectoration bacillifère. Décédée le 9/5/25.

*Contact :* intime avec la mère contagieuse de 0 à 4 mois et de 7 mois à 7 mois 1/2. Allaitement maternel : pendant le premier mois.

*Séparation de tout contact le 4 janvier 1923 :* séjour à la crèche : du 4 janvier 1923 au 9 janvier 1923. Cuti-réaction —. Admis au Placement familial le 9 janvier 1923. Cuti-réaction — le 8 juin 1923 (D<sup>r</sup> Lelong). Brûlure grave accidentelle le 21 janvier 1925. Cuti-réaction — le 4 février 1925. Curi-réaction + le 8 mai 1925. 24 novembre 1925 : quitte le Placement familial.

En résumé, la période pré-allergique a été de 2 ans et 1 mois (4 janvier 1923 au 4 février 1925).

### Observation N° 3.

Rag... Suzanne, née le 19 mai 1922.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* bien portant.

*Mère :* atteinte de tuberculose pulmonaire dont le début apparent remonte au 8<sup>e</sup> mois de la grossesse. Une proposition de sanatorium a été faite. Expectoration bacillifère. Décédée en 1933.

*Contact :* de la naissance jusqu'à son entrée à Laennec (19 mai 1922 au 26 octobre 1923). Contact intime et permanent. Toute la famille est logée dans des conditions défectueuses et misérables : une chambre d'hôtel. L'enfant partageait le lit de sa mère.

*Cessation de tout contact le 26 octobre 1923* par son entrée à la Crèche. Cuti-réaction —. Coqueluche : séjour à Bretonneau du 29 novembre 1923 au 15 janvier 1924. Nouveau séjour à la Crèche : 15 au 20 janvier 1924. Cuti-réaction —. Admission au Placement familial le 29 janvier 1924.

Cuti-réaction — le 6 juillet 1924 (Dr Lelong). Angine pultacée légère le 26 juillet 1924. Cuti-réaction — le 16 janvier 1925. Cuti-réaction — le 9 juin 1925. Cuti-réaction — le 20 novembre 1925. Cuti-réaction — le 13 mai 1926. Série de Quinton le 25 juin 1926. Cuti-réaction — en juillet 1926. Nouvelle série de Quinton le 30 juillet 1926. Cuti-réaction + le 27 octobre 1926. Reprise par une tante le 22 février 1927. Les nouvelles reçues au Placement familial depuis son départ sont satisfaisantes. L'enfant est dans un orphelinat et une lettre datée du 7/12/37 indique que sa santé est excellente.

En résumé, la période pré-allergique a été de 2 ans, 8 mois, 5 jours (26 octobre 1923 à juillet 1926). On notera l'intimité du contact, sa longue durée, et les conditions d'hygiène déplorables dans lesquelles vivaient l'enfant avant son admission à la Crèche.

#### Observation N° 4. — (Famille Ri...).

Ri... Monique, née le 7 février 1931 à Tenon.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* inconnu.

*Mère :* accusait une sensation de fatigue depuis 2 ans, mais n'a été reconnue malade qu'en janvier 1933. A ce moment, l'examen radioscopique confirmé par une radiographie montre des lésions pulmonaires. Expectoration bacillifère.

*Antécédents collatéraux :*

*Sœur :* née le 20 décembre 1929 et présentant une cuti-réaction négative (voir plus loin son dossier).

*Contact :* intime avec sa mère depuis le 7 février 1931 jusqu'au 6 mars 1933. Allaitement maternel : 4 mois au sein.

Cuti-réaction — à Hérold en décembre 1932. Graphie : I. T. N. à Laennec le 7/4/33.

*Séparation de tout contact* le 6 mars 1933 par son entrée à la Crèche. Séjour à la Crèche de Laennec : du 6 mars 1933 au 25 avril 1933. Admission au Placement familial le 25 avril 1933. Cuti-réaction — le 15 juin 1933. Cuti-réaction — le 18 septembre 1933. Intra-dermo à 1 cgr. —. Cuti-réaction — le 19 février 1934. Intra-dermo à 2 mgr. —. Cuti-réaction — le 7 juin 1934. Intra-dermo à 1 cgr. très faiblement +. Cuti-réaction — le 3 octobre 1934. Cuti-réaction — le 13 mars 1935. Cuti-réaction +++ en avril-mai (Dr Pictet). Cuti-réaction +++ le 5 juin 1935. Cuti-réaction +++ le 7 juillet 1935. (Une enquête a été faite en vue de découvrir le contaminateur. Le résultat en fut négatif (Dr Lelong).) Radiographie normale (Dr Lamy).

En résumé, la période pré-allergique a été de 2 ans, 7 jours (6 mars 1933 au 13 mars 1935).

Ri... Marcelle (sœur de Monique).

*Antécédents familiaux* : voir dossier de la sœur.

*Contact* : le contact a eu lieu à deux époques différentes : I. De la naissance à 15 jours. II. de 34 à 39 mois. Allaitement maternel : 15 jours.

*Antécédents personnels* : l'enfant semble sensibilisée aux œufs et aux lentilles.

Cuti-réaction — à Hérold en décembre 1932.

*Cessation de tout contact le 6 mars 1933* : par son entrée à la Crèche de Laennec. Cuti-réaction — le 6/4/33. Intra-dermo — le 6/4/33. Graphie normale le 9 mars 1933. Départ de Laennec et admission au Placement familial le 25 avril 1933. Cuti-réaction — le 15 juin 1933. Cuti-réaction — le 18 septembre 1933. Intra-dermo à 1 cgr.  $\pm$ . Cuti-réaction — le 17 février 1934. Intra-dermo à 2 mgr. — en février 1934. Cuti-réaction — le 6 juin 1934. Intra-dermo à 1 cgr.  $\pm$  juin 1934. Cuti-réaction — le 3 octobre 1934. Cuti-réaction — le 13 mars 1935. Cuti-réaction — avril-mai 1935. Intra-Dermo à 1 cgr. f + avril-mai 1935. *Vaccination sous-cutanée de B. C. G. 4/10 de mgr. le 1<sup>er</sup> août 1935.*

Le contact des deux sœurs avec la mère malade a eu lieu à deux époques différentes. La plus jeune des deux sœurs — Monique — a été soumise à un contact permanent dès sa naissance, c'est-à-dire à l'âge où elle était très vulnérable. Les renseignements recueillis montrent qu'elle a été exposée à la source de contamination plus dangereusement que sa sœur. D'autre part, l'état de santé de la mère semble avoir été plus grave au moment où Monique a été exposée à la contamination qu'au moment où Marcelle a été exposée. Aussi, on ne saurait être étonné que ce soit Monique qui ait pu présenter un virage de sa réaction tuberculinique.

Marcelle n'est cependant pas indemne. Elle ne saurait en aucun cas constituer un témoin car elle a été elle aussi exposée à la source de contamination. D'ailleurs, à deux reprises différentes, des intra-dermos à 1 cgr. ont donné une réponse douteuse. Debré et ses élèves Lelong, M<sup>lle</sup> Pictet, nous ont montré que parmi les enfants à réaction tuberculinique négative, seuls ceux ayant été autrefois en contact pouvaient présenter des réactions ébauchées ou douteuses après un Mantoux de 1 cgr. Autrement dit, certains enfants ayant été en contact présentent un état

réactionnel spécial bien que leurs réactions ne soient pas franchement positives. En un mot, l'organisme de Marcelle n'est pas identique à celui d'un organisme neuf : il porte lui aussi des traces de la contamination.

### Observation N° 5. — (Famille Mi...).

Mi... Roland, né le 16 avril 1923.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* bien portant.

*Mère :* atteinte de tuberculose pulmonaire dont le début remonte à une époque imprécise. Le premier examen de crachats effectué le 3 novembre 1923 a montré la présence de bacilles de K. Deux analyses ultérieures ont confirmé ce résultat. Actuellement enceinte de 3 mois 1/2.

*Contact :* de la naissance jusqu'à son départ pour la Sarthe (16 avril 1923 au mois de juillet 1923). La mère ne se savait pas malade à cette époque. Toute la famille vit dans une seule pièce. Allaitement maternel pendant les deux premiers mois.

*Cessation du contact* en juillet 1923 par son placement en nourrice. Cuti-réaction — en juillet 1923. Graphie normale. Admission au Placement familial le 8 décembre 1923. Erythème polymorphe le 13 mai 1924. Impétigo le 9 juin 1924. Cuti-réaction — (Dr Lelong). Cuti-réaction — le 15 janvier 1925. Cuti-réaction — le 4 juin 1925. Cuti-réaction — le 22 octobre 1925. Injection de sérum anti-rougeoleux en mars 1926. Cuti-réaction — le 13 avril 1926. Impétigo, avril 1926. Impétigo persistant du cuir chevelu en mai 1926. Injection de sérum anti-coquelucheux (20 cm.), juillet 1926. Cuti-réaction ++ le 13 septembre 1926. **Spina ventosa** le 25 mai 1927. **Ostéite tuberculeuse** de la première phalange du 4<sup>e</sup> orteil 12 juin 1927. 20 novembre 1927 : amélioration de l'articulation. Reprise par son père. 1938 : **Cuti-réaction positive**. La radioscopie montre une image thoracique normale. La radiographie du pied est satisfaisante.

En résumé, la période pré-allergique a été de 2 ans, 9 mois, 3 jours (10 juillet 1923 au 13 avril 1926).

Mi... René (frère du précédent), né le 23 avril 1924 à Baudelocque.

*Antécédents familiaux* (voir dossier précédent).

*Contact :* aucun. *Séparé dès la naissance*. Injections de sulfarsénol. Admission au Placement familial le 17 mai 1924. Broncho-pneumonie double le 7 juin 1924. Cuti-réaction — en janvier 1925. Février et mars 1925 : grippe et bronchite. Mai 1925 : auscultation négative. Cuti-

réaction — en juillet 1925. Cuti-réaction — en novembre 1925. Cuti-réaction — en mai 1925. Cuti-réaction — le 1<sup>er</sup> novembre 1926. Broncho-pneumonie le 7 mai 1927. Ablations des amygdales le 1<sup>er</sup> juin 1927. Cuti-réaction — le 9 juin 1927. Cuti-réaction — le 2 novembre 1927. Bronchite en janvier 1928. Cuti-réaction — le 20 juin 1928. Limite d'âge le 3 octobre 1928, plus de contact.

Les observations de la famille Mi... sont intéressantes à plus d'un titre.

Les 2 enfants, nés de la même mère, tuberculeuse avérée avec expectoration bacillifère, ont été séparés de la source de contamination, l'un Roland après un contact presque certain de plus de 3 mois (nous rappelons que le premier examen de crachats de la mère — lequel du reste s'est révélé positif — n'a été fait que quelques semaines après la séparation d'avec son fils) et l'autre René dès la naissance. Or, on constate le virage de la cuti-réaction chez le premier, alors que chez le second la réaction demeure négative. Ce dernier, séparé dès la naissance, peut être considéré en somme comme un véritable « témoin ».

En outre, on notera dans l'observation de Roland l'existence de l'érythème polymorphe plus de 2 ans avant la première réaction tuberculinique positive et l'atteinte osseuse dans les mois qui ont suivi le « virage ».

#### Observation N° 6. — (Famille Sa...).

Sa... Robert, né le 22 février 1926, à Saint-Antoine, à 8 mois.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* bien portant.

*Mère :* suspecte. Est surveillée depuis plusieurs années au point de vue pulmonaire. Les examens de crachats semblent avoir été négatifs. La radioscopie montre une légère infiltration inter-cléido-hilaire. Aspect paraissant stationnaire et non évolutif.

*Oncle :* tuberculeux.

*Antécédents collatéraux :*

*Sœur :* 8 ans, serait bien portante.

*Frère,* 7 ans, serait bien portant.

*Sœur,* 2 ans, actuellement au Placement familial (Cuti-négative).

*Contact :* peu intense de 0 à 3 semaines (22 février au 27 mars 1926).  
Contact peu intime avec l'oncle tuberculeux.

*Cessation de tout contact* le 27 mars 1926 par son admission au Place-

ment familial. Cuti-réaction — le 31 mars 1926. Cuti-réaction — le 5 avril 1926. Cuti-réaction — le 10 avril 1926. Cuti-réaction — le 17 avril 1926. Cuti-réaction — le 28 mai 1926. Cuti-réaction — le 6 novembre 1926. Varicelle le 11 avril 1927. Cuti-réaction — le 12 juin 1927 (Dr Lelong). Coqueluche en février 1928. Cuti-réaction — le 30 juin 1928. Cuti-réaction le 23 novembre 1928 (Dr Cofino). Parasites intestinaux le 14 janvier 1929. Grippe sérieuse le 8 avril 1929. Anatoxine anti-diphtérique : juin et juillet 1929. Parasites intestinaux en juillet 1929. Parasites intestinaux en septembre 1929. Grippe légère en mars 1930. Cuti-réaction ++ le 7 avril 1930 (M<sup>lle</sup> Pictet). Cuti-réaction + le 30 juin 1930 (M<sup>lle</sup> Pictet). Oxyures en juillet 1930. Cuti-réaction + le 16 novembre 1930 (M<sup>lle</sup> Pictet).

Limite d'âge le 24 novembre 1931. Reprise par sa mère. Plus de contact.

En résumé, la période pré-allergique a été de 2 ans, 7 mois, 26 jours (27 mars 1926 au 23 novembre 1928).

Sa... Georgette (sœur du précédent), née le 17 novembre 1923. .

*Antécédents familiaux* (voir dossier du frère).

*Contact* : permanent et intime avec mère qui tousse et crache, de 0 à 33 jours. La mère semble toutefois peu atteinte. La radiographie montre des séquelles de pleurite. Expectoration non bacillifère.

*Cessation de tout contact* le 20/12/23 par son entrée à la Crèche. Cuti-réaction —. Admission au Placement familial le 12 juin 1924. Cuti-réaction — le 7 juin 1924 (Dr Lelong). Cuti-réaction — le 29 janvier 1925. Cuti-réaction — le 20 juin 1925. Pyodermite en juillet 1925. Oxyures en juin 1926. Cuti-réaction — le 31 octobre 1926. Injections de sérum anti-scarlatineux en décembre 1926. Cuti-réaction — le 22 avril 1928. Reprise par la famille. Limite d'âge le 12/6/28. Les nouvelles reçues au Placement familial en 1931 indiquent que l'enfant se porte bien.

Les observations de la famille Sa... semblent paradoxales au premier abord. En effet, Robert et Georgette ont été tous deux en contact avec leur mère « suspecte de tuberculose ». La cuti-réaction du premier est devenue positive, tandis que celle de la seconde est demeurée négative. Cette différence s'explique aisément par la constatation suivante : seul Robert a été en contact avec un oncle tuberculeux. L'état de santé de la mère semble tellement stationnaire en dépit de ses grossesses successives, que l'on peut se demander jusqu'à quel point on doit la considérer comme susceptible de contaminer son entourage. En fai-

sant abstraction de la mère, nous pouvons considérer l'observation de Georgette comme celle du « témoin ». De ce fait, nous retombons dans le cas précédent.

### Observation N° 7.

Le... Albert, né le 23 mars 1928.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* atteint de tuberculose pulmonaire dont le début semble remonter à quelques mois avant la naissance de l'enfant. Un examen de crachats fait au dispensaire ne montre pas la présence de bacilles. A fait un court séjour à l'hôpital (12/11/29 à fin décembre 1929).

*Antécédents collatéraux :*

Frère âgé de 10 ans, placé dans un établissement de l'O. P. H. S.

Sœur âgée de 8 ans, placée dans un établissement de l'O. P. H. S.

Sœur âgée de 7 ans, placée dans un établissement de l'O. P. H. S.

D'après les renseignements trouvés dans les dossiers, seul le frère âgé de 10 ans semble atteint de tuberculose pulmonaire.

*Contact :* de 0 à 10 mois avec son père. De 10 à 17 mois avec son frère.

*Cessation du contact :* le 3/12/29. Hospitalisé à Bretonneau le 3/12/29 pour bronchite. Cuti-réaction —. Séjour à l'Hôpital-Ecole du 10 janvier au 12 février 1930. Cuti-réaction — le 31/1/30 à l'Hôpital-Ecole. Cuti-réaction — le 2/2/30 à l'Hôpital-Ecole. Graphie : l'enfant ne semble pas indemne. Nous relevons sur le dossier « taches partant des hiles ». Admission au Placement familial le 12 février 1930. Cuti-Réaction — le 25 mai 1930 (M<sup>lle</sup> le Dr Pictet). Anatoxine anti-diphtérique en novembre 1930. Broncho-pneumonie en mars 1931. Cuti-réaction — le 19 avril 1931. Intra-dermo faiblement + à 1 mgr. Cuti-réaction + + le 30 août 1931. Limite d'âge le 24/9/32. L'enfant ne se trouve plus en contact. Les nouvelles reçues au Placement en 1939 montrent que l'enfant est en excellente santé.

\* \* \*

En résumé, la période pré-allergique a été de 1 an, 4 mois, 16 jours. Une radiographie faite avant l'entrée de cet enfant au Placement familial a montré des « taches partant des hiles », en dépit des réactions tuberculiniques négatives. Nous nous gardons cependant de considérer le cliché de cet enfant comme anormal, car nous savons la grande difficulté de différencier un hile normal d'un hile pathologique. Disons simplement que la radiographie était suspecte.

### Observation N° 8.

Gu... Jean, né le 6 juillet 1925.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* atteint de tuberculose pulmonaire ayant nécessité son admission à l'hôpital.

Expectoration bacillifère.

*Mère :* bien portante.

*Contact :* dans des conditions assez imprécises de la naissance jusqu'à l'admission du père à l'hôpital (6 juillet 1925 à août 1927). Toute la famille vit dans une chambre d'hôtel aérée par une « tabatière ».

*Cessation du contact en août 1927.* Cuti-réaction — le 2 décembre 1927. Graphie normale. Petits ganglions cervicaux. Admission au Placement familial le 6 décembre 1927. Coqueluche en décembre 1927. Cuti-réaction — le 22 avril 1928. Varicelle en janvier 1929. Cuti-réaction ++ le 25 mai 1929 (M<sup>lle</sup> Pictet). Cuti-réaction + le 25 mai 1930. Graphie normale le 16 septembre 1930. *Limite d'âge.* Repris par sa mère en janvier 1931. Cuti-réaction négative — en mars 1936 (D<sup>r</sup> Dreyfus à Hérold). L'image radioscopique est normale.

\* \* \*

En résumé, la période pré-allergique a été de 8 mois, 22 jours. Le contact a été particulièrement sévère par suite des conditions de vie de cette famille. De plus, on remarquera qu'une cuti-réaction faite 5 années après son départ du Placement familial s'est révélée négative. Nous avons donc dans cette observation un cycle complet : réaction négative initiale, réaction positive, puis réaction négative. La réversibilité s'est effectuée dans les deux sens (on ne peut toutefois éliminer avec certitude toute cause d'erreur).

### Observation N° 9.

Dr..., née le 15 février 1935.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* rien à signaler.

*Mère :* atteinte de tuberculose pulmonaire.

*Collatéraux :*

Tous ses frères et sœurs sont bien portants : Yvette, née en 1924 (d'un

premier mariage du père) ; Louis, né en 1928 ; Pierre, né en 1930 ; Lucienne, née en 1932.

*Contact* : de la naissance à 5 mois (15 fév. 1935 au 2 juillet 1935).

*Cessation de tout contact* le 2 juillet 1935 (date de l'entrée de l'enfant à la Pouponnière de la Nouvelle-Etoile de Montmorency). Cuti-réaction — le 21/11/35 (D<sup>r</sup> Lamy). Graphie normale le 21/11/35 (D<sup>r</sup> Lamy). Admission au Placement familial le 27 novembre 1935. Cuti-réaction — le 14 décembre 1935. Cuti-réaction + le 22 février 1936. Cuti-réaction + le 4 avril 1936. Limite d'âge. Mère non contagieuse actuellement.

En résumé, la période pré-allergique a été de 5 mois, 12 jours (2 juillet 1935 au 14 décembre 1935).

#### Observation N° 10.

F... Gilbert, né le 30 décembre 1924.

*Antécédents familiaux* :

*Père* : tuberculeux pulmonaire. Son état a nécessité l'hospitalisation à Lariboisière.

Expectoration bacillifère. Décédé dans la suite.

*Mère* : rien à signaler.

*Antécédents collatéraux* :

2 frères en préventorium.

*Contact* : contact semblant avoir été discret du 13<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour avec le père. Ce dernier aurait fait attention. Cuti-réaction —. Graphie normale. *Admission au Placement familial* le 21 mars 1925. Cuti-réaction — le 14 avril 1925. Cuti-réaction — le 4 juin 1925. Cuti-réaction — le 22 novembre 1925. *Kérato-conjonctivite* en mars 1926. Injection de 15 cm. de sérum anti-rougeoleux d'adulte. Léger impétigo en avril 1926. Cuti-réaction — le 22 avril 1926. Injection de 18 cm. de sérum anti-coquelucheux en juillet 1926. *Août* 1926. *Début d'une pleurésie séro-fibrineuse*. Une ponction exploratrice ramène du liquide clair. 1<sup>er</sup> septembre 1926 : l'enfant est ramené à Paris et admis aux Enfants-Malades. Cuti-réaction + en septembre 1926 aux Enfants-Malades. *Séjour à Berck* en avril 1929. Les renseignements trouvés dans le dossier semblent indiquer qu'il y a une atteinte de la colonne vertébrale. De plus, la pleurésie aurait laissé comme séquelle une fistule.

En résumé, la période pré-allergique a été de 1 an, 3 mois, 7 jours (15 janvier 1925 au 22 avril 1926). Il est intéressant de noter que la cuti-réaction était encore négative au moment de la kérato-conjonctivite.

## CONTRE-ÉPREUVE

Notre tentative de démonstration a été jusqu'ici basée sur deux principes fondamentaux. Nous admettions que :

I. — L'enfant avait été contaminé pendant la durée du contact connu, c'est-à-dire avant sa séparation du contamineur familial.

II. — Les conditions de vie au Placement familial permettaient d'exclure la possibilité d'une contamination nouvelle.

N'avons-nous pas été trop catégoriques dans nos affirmations ? Pour répondre à cette question, nous avons pensé qu'il serait simple de vérifier nos hypothèses par une sorte de contre-épreuve. Aussi, avons-nous recherché le comportement tuberculinique des sujets ayant été séparés dès la naissance du contamineur. Le but de cette recherche était d'apporter en quelque sorte une démonstration supplémentaire à notre manière d'envisager la question. En effet, si un enfant séparé dès la naissance garde une réaction tuberculinique négative, alors que chez ceux ayant été en contact le virage pouvait s'observer après un délai variable, ce serait un argument tendant à prouver que chez les seconds c'est bien le contact antérieur qui avait modifié l'organisme.

Nous avons donc examiné tous les dossiers des enfants séparés dès la naissance et admis au Placement familial depuis 1920. Nous avons trouvé 4 observations d'enfants séparés dès la naissance et chez lesquels la cuti-réaction est devenue positive au Placement familial.

### Observation N° 1.

Tremb... Janine, née le 31 mai 1922.

*Antécédents familiaux :*

*Père :*

*Mère :* atteinte de tuberculose pulmonaire. Décédée peu de temps après la naissance de l'enfant. Accouchement à Baudelocque.

*Contact nul, séparée dès la naissance.* Allaitement : au sein d'une nourrice à Saint-Viatre. Admission au Placement familial le 29 juillet 1922. Signes de bronchite en mars 1923. Amygdalite en juin 1923. Troubles

gastriques après absorption d'un flacon d'encre violette. *Erythème polymorphe* le 4 juin 1924. Cuti-réaction — le 8 juin 1924 (D<sup>r</sup> Lelong). Cuti-réaction + légèrement le 21 janvier 1925. Cuti-réaction + le 17 février 1925. Cuti-réaction + le 22 juillet 1925. Cuti-réaction + le 14 septembre 1926. Cuti-réaction + le 21 septembre 1926. Limite d'âge en octobre 1926. Repris par son père. Les nouvelles reçues en 1938 au Placement familial montrent que l'enfant est en bonne santé.

### Observation N° 2.

Co... Marcelle, née le 11 septembre 1922.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* bien portant.

*Mère :* tuberculeuse contagieuse. Décédée en octobre 1924. Accouchement à Baudelocque.

*Contact nul, séparée dès la naissance.* Admission au Placement familial le 17 octobre 1923. Cuti-réaction — le 9 juin 1924 (D<sup>r</sup> Lelong). Diarrhée : août 1924. Grippe en janvier 1925. Cuti-réaction — en janvier 1925. Grippe en février 1925. Cuti-réaction — en juin 1925. Cuti-réaction — en novembre 1925 (Léon Bernard). Varicelle en juin 1926. Cuti-réaction + en novembre 1926. Limite d'âge : mars 1929. Les nouvelles reçues au Placement familial en 1935 montrent que l'enfant se porte bien.

### Observation N° 3.

Ba... Paulette, née le 3 mars 1925 à Baudelocque.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* décédé à 49 ans de congestion pulmonaire.

*Mère :* tuberculeuse pulmonaire. Le début apparent de la maladie remonte à mai 1921 : hémoptysies. L'auscultation montre un syndrome cavitaire au sommet gauche. Expectoration bacillifère.

*Collatéraux :* 1<sup>re</sup> grossesse de la mère en 1921. Nourrie au sein. Décès à 3 mois.

*Contact nul, séparée dès la naissance.* Cuti-réaction — faite à Baudelocque. Admission au Placement familial le 14 mai 1925. Cuti-réaction — le 4 juin 1925. Cuti-réaction — le 20 novembre 1925. Cuti-réaction — le 5 juin 1926. Cuti-réaction — le 20 octobre 1926. Stomatite en janvier 1927. Lésions du cuir chevelu avec suppuration et température, février 1927. Pyodermite intense guérie le 18 février 1927. Bronchite le 20 juin 1927. Cuti-réaction +++ le 20 juin 1927. Cuti-réaction ++ le 21 décembre 1927. Adénite cervicale en août 1927. Limite d'âge. Reprise malgré contact en mars 1929. Vue à Beaujon en 1932 par le D<sup>r</sup> Dreyfus. Cuti-réaction +. Graphie normale.

#### Observation N° 4.

Le... Roger, né le 7 novembre 1922.

*Antécédents familiaux :*

*Père :* atteint de tuberculose pulmonaire. Réformé à 100 %.

*Mère :* bien portante, mais se sent très fatiguée. Allaitement maternel (7 novembre 1922 au 12 décembre 1922).

*Contact nul,* n'a jamais été en contact avec son père. A été allaité par sa mère. A été envoyé ensuite à Saint-Maurice. Admission au Placement familial le 12 décembre 1922. De février 1923 à mars 1924 : grippe, impetigo, coqueluche. Cuti-réaction — le 9 juin 1924 (D<sup>r</sup> Lelong). Cuti-réaction — le 25 janvier 1925. Bronchite le 30 mai 1925. Pneumonie le 28 juin 1925. Impetigo avec ganglions en juillet 1925. Suppuration d'un ganglion sous-maxillaire le 29 novembre 1925. Cuti-réaction dout. le 25 avril 1926 (Prof. Debré). Cuti-réaction — le 30 avril 1926 (D<sup>r</sup> Dubois). Cuti-réaction + le 30 mai (D<sup>r</sup> Dubois). Enfant repris par sa famille en sept. 1926. Le père n'est plus contagieux. Les nouvelles reçues en 1939 montrent que l'enfant est en bonne santé.

Doit-on déduire de la contre-épreuve que nos précédentes conclusions relatives à la possibilité d'une période pré-allergique prolongée sont erronées ?

De multiples réponses sont possibles.

#### I. — Depuis la naissance l'enfant a-t-il été réellement séparé de tout nouveau contact ?

A. L'enfant a-t-il été immédiatement admis au Placement familial après la naissance ?

La lecture des dossiers montre qu'un délai variable, de 5 semaines à 2 mois s'est écoulé entre la naissance et l'admission au Placement familial. Antérieurement, ces enfants étaient à la crèche de l'hôpital où ils sont nés.

B. Un nouveau-né est-il suffisamment protégé à l'hôpital (1) ?

(1) Les maternités ne sont pas uniquement fréquentées par des personnes intégralement saines. On peut y rencontrer parfois des anciens tuberculeux pulmonaires venus faire un stage et participant activement au service en aidant au moment des accouchements. Bien entendu ce sont tous des malades stabilisés n'ayant plus de bacilles dans les crachats. En dépit de cela, un « risque » subsiste et nous ne pouvons le nier. D'autre part, tous les membres

Nous ne sous-estimons pas l'importance des mesures prophylactiques prises pour éviter la contamination. Nous sommes néanmoins obligés de convenir que malgré toutes les mesures prises, un nouveau contact n'est pas absolument impossible. M. Debré a rapporté qu'il a pu dans un cas de virage suspect apprendre que la séparation après la naissance n'avait pas été absolue. Une infirmière complaisante avait permis à la maman de voir son enfant. Donc dans ce dernier cas c'est sur l'aveu de l'infirmière que repose le pivot de la discussion. On devine les erreurs que nous pouvons ainsi commettre.

C. Au Placement familial, quelques très rares cas de contamination ont été constatés. En général, une enquête approfondie est faite dans tous les cas de ce genre. Toutes les personnes susceptibles d'approcher l'enfant sont examinées. Il n'est pas illogique d'admettre qu'il se peut qu'un contamineur échappe parfois à l'examen.

#### D. La contamination par le lait ?

Nous en connaissons la rareté (1).

du personnel ont-ils été examinés au point de vue pulmonaire ? Les enquêtes effectuées autrefois avaient permis de découvrir dans certains cas des malades susceptibles de contaminer leur entourage. M. Lereboullet a beaucoup insisté sur ce « danger possible ». Les cas que nous rapportons sont cependant rarissimes. Tous les enfants ne sont pas contaminés à la crèche. Tous ceux qui les approchent ne sont pas tuberculeux. Ce sont des cas exceptionnels et nous essayons de les expliquer par des hasards également exceptionnels mais possibles.

(1) Certes la contagion inter-humaine explique la majorité des cas de tuberculose chez l'homme. Cependant, la tuberculose d'origine bovine existe et personne ne nie ce fait. Les sujets jeunes sont plus fréquemment atteints que les adultes et les campagnards plus que les citadins. Gernez (Congrès de Lille), a bien insisté sur ces deux points, et sur la grande rareté de maladie tuberculeuse humaine d'origine bovine (1,63 % dans la région de Lille). Le même auteur nous apprend que le lait est contaminé par le bacille bovin dans 5,33 % des cas. La rareté de la tuberculose d'origine bovine s'expliquerait par les mesures prophylactiques prises et surtout par l'emploi du lait bouilli.

Braun a émis l'hypothèse qu'il serait peut-être possible d'obtenir une réaction tuberculinique positive à la suite d'ingestion répétée de lait bouilli contenant des bacilles morts (nous savons qu'un centimètre cube de lait infecté peut contenir 100.000 bacilles tuberculeux). Dans le laboratoire de M. le Professeur Bezançon, Braun a essayé de vérifier expérimentalement la possibilité de cette hypothèse. Un lot de cobayes reçut comme nourriture des

Bref, nous avons examiné la plupart des possibilités d'une contamination après la naissance. Mais la contamination est-elle toujours post-natale ?

## II. — Une contamination pré-natale est-elle possible ?

Nous laisserons de côté les questions relatives à l'hérédité de graine, à l'hérédité de terrain ou aux ultra-virus tuberculeux. Examinons simplement l'hypothèse d'une contamination intra-utérine pauci-bacillaire. Est-ce possible ?

Lelong dans une thèse inspirée par M. Debré a répondu par la négative. Tous les examens histologiques pratiqués par cet auteur se sont révélés négatifs (autopsie de 15 nouveau-nés, séparés de leur mère tuberculeuse dès la naissance). Toutes les inoculations au cobaye n'ont donné aucun résultat positif malgré le délai d'observation prolongé (un an). Les résultats négatifs de Lelong prouvent que l'infection pauci-bacillaire transplacentaire est extrêmement rare.

D'ailleurs, même en acceptant l'hypothèse du passage à travers le placenta de quelques unités bacillaires, suffirait-elle à expliquer les cas des enfants ayant présenté une réaction tuberculinique positive malgré la séparation dès la naissance de l'agent contaminateur ?

L'étude des 4 cas que nous avons pu relever depuis la fondation du Placement familial semble ne confirmer que très partiellement cette hypothèse. En effet, dans 2 cas l'état de la mère semble avoir été très grave, car nous relevons 2 décès peu de temps après l'accouchement. Dans un autre cas, il s'agissait d'une femme ayant encore au moment de l'accouchement une expectoration bacillifère. Par contre, l'explication du 4<sup>e</sup> cas est plus embarrassante. C'est le père qui était malade et non la mère. On relève, il est vrai, que la mère a allaité son enfant et qu'elle se sent très fatiguée (1).

carottes coupées en morceaux et imprégnés de bacilles morts. Toutefois aucun des animaux d'expériences n'a présenté de réaction tuberculinique positive, consécutive « aux petits repas contenant des bacilles morts ».

(1) Sur l'ensemble de la discussion, on trouvera des détails dans : Lelong, *L'enfant issu de parents tuberculeux*. Thèse Paris, 1925 ; Léon Bernard, *Le Placement familial*. *Revue de Phthisiologie*, mars-avril 1925 et 1926 ; Debré,

Bref, nous avons énuméré certaines éventualités dont aucune ne répond parfaitement aux questions soulevées. L'ensemble montre combien il est **difficile d'apporter une certitude scientifique dans** des questions de cet ordre. Il est cependant plus plausible en se basant sur l'étude du milieu et « l'ordre de fréquence » de penser à une contamination antérieure à l'admission au Placement familial que de penser à une trop hypothétique contamination survenue après l'admission. Il serait évidemment facile d'attribuer à un contaminateur non découvert tous les cas de virages survenus dans des délais anormaux. Nous pensons, néanmoins, que cette explication ne saurait satisfaire l'esprit pour la totalité des cas.

Peut-être a-t-on été trop imbu de l'idée qu'une période pré-allergique ne dépasse jamais 4 mois et peut-être n'a-t-on pas poursuivi assez longtemps les observations pour assister au virage. C'est ce qui expliquerait la rareté des travaux sur la possibilité d'une période pré-allergique prolongée. Il faut reconnaître que dans la pratique hospitalière et en ville ce serait entreprendre une tâche présentant les plus grandes difficultés de réalisation. En outre, jamais nous ne pouvons avoir la certitude absolue relative à l'absence d'une contamination nouvelle. Le Placement familial est un poste d'observation unique. Ce n'est que grâce à son organisation scientifique que nous avons pu recueillir dans les dossiers, les observations — peu nombreuses du reste — que nous présentons aujourd'hui.

Nous admettons en définitive, que l'éventualité d'une période pré-allergique prolongée est l'hypothèse la plus acceptable. Nous tenons néanmoins à souligner une fois de plus que malgré son caractère très vraisemblable notre explication n'est pas absolument certaine, car la valeur de notre tentative de démonstration dépendait dans une certaine mesure du résultat de la contre-épreuve.

Il convient de rapprocher de ces cas les constatations expérimentales de Saenz, Coste et Costil (1) d'après lesquelles la pos-

Que doit-on penser aujourd'hui de l'hérédité tuberculeuse. *Revue de Phthisiologie*, mai-juin 1925 ; Debré, Congrès de Bruxelles, 1922. Congrès de Lausanne 1924. *Le Nourrisson*, 1922, p. 250 ; Debré et Lelong, La contamination utérine pauci-bacillaire. *Ann. de Méd.*, mars 1925.

(1) Saenz, Coste et Costil, Société de Biologie, 111, 3, 1932, p. 934.

sibilité dans certains cas et sous certaines conditions d'une période pré-allergique prolongée ne pourrait être niée. La présence de bacilles, même chez le cobaye animal sensible par excellence, ne se traduit pas obligatoirement par une intra-dermo-réaction positive dans les délais dits normaux. La période pré-allergique peut être fort longue. En interrompant prématurément l'expérience on s'exposerait à conclure d'une façon erronée. Exemples :

A. 20 cm<sup>3</sup> de sang citraté d'un rhumatisant sont inoculés à 3 cobayes. Le seul survivant n'a commencé à réagir aux intra-dermos que 7 mois après l'inoculation.

B. Lors d'un accès de fièvre d'un bronchitique rhumatisant, 2 cobayes sont inoculés avec 20 cm<sup>3</sup> de sang prélevé sur le malade. L'un meurt à 7 mois d'affection intercurrente sans avoir jamais réagi. La première intra-dermo-réaction positive du second cobaye n'a lieu que 8 mois après l'inoculation.

Poursuivant ses recherches sur l'infection pauci-bacillaire du cobaye, Saenz inocule des doses faibles d'émulsions bacillaires virulentes (0 mgr. 000.001 à 0 mgr. 000.000.1) et constate qu'il est fréquent de voir la période pré-allergique atteindre 5 à 8 mois. Saenz conclut : « Il est nécessaire de prolonger l'observation pendant au moins 8 mois, peut-être même beaucoup plus et de ne considérer les résultats comme négatifs que si les animaux ne réagissent pas à la tuberculine après un long délai. L'importance de ces faits nous paraît grande. Ils nous permettent de comprendre pourquoi il arrive si souvent chez les enfants par exemple, que l'allergie ne se manifeste que fort longtemps après qu'une infection pauci-bacillaire s'est réalisée ».

Calmette admettait que chez l'homme comme chez les animaux, la période pré-allergique pouvait durer des années (1). Bien plus, commentant une statistique de Parisot et Saleur qui montre des différences considérables entre l'index de tuberculisation des enfants vivant en milieu sain et ceux vivant en milieu contaminé, il écrivait : « Ces chiffres ne prouvent pas qu'en milieu indemne, la contamination ne s'est pas réalisée dans le tout jeune âge. Il est infiniment probable au contraire

(1) Calmette, *L'infection bacillaire et la tuberculose*, 4<sup>e</sup> édition, 1936, p. 897 et 898.

qu'elle s'est déjà produite chez tous les enfants qui, plus tard, de 2 à 15 ans, réagiront à la tuberculine. Mais la période anté-allergique est sans doute beaucoup plus longue chez les jeunes sujets qui n'ont que de rares contacts avec des bacillifères fermés. »

Cette conception de Calmette n'est pas acceptée par la majorité des pédiatres français. Il ne semble pas en effet que la période pré-allergique prolongée soit aussi fréquente que l'admettait M. Calmette. Le résultat de notre enquête en montre le caractère exceptionnel. Aussi, notre travail ne fait que confirmer indirectement les minutieuses observations aujourd'hui classiques (Léon Bernard, Debré, Marfan et leurs élèves) d'après lesquelles on admet généralement que dans la majorité des cas, la période pré-allergique a une durée égale ou inférieure à 4 mois en clinique humaine.

#### IV

### PHÉNOMÈNE DE BALDWIN-GARDNER-WILLIS

(Seconde période pré-allergique  
après désensibilisation spontanée.)

Les faits observés par les Américains se rapportant à l'extinction possible de la première infection et à l'existence d'une modification réactionnelle générale étiquetée « reliquat d'allergie », malgré l'absence de réaction cutanée à la tuberculine, ont peu à peu acquis droit de cité en France. On est obligé de plus en plus d'admettre que l'état réactionnel de la peau ne traduit qu'imparfaitement l'état réactionnel général d'un sujet. Ce qui avait surpris les expérimentateurs c'était de constater que longtemps après une première infection déterminée chez les animaux par des bacilles peu pathogènes ou même virulents mais peu nombreux, la réaction tuberculinique cutanée pouvait disparaître mais que cette disparition n'impliquait nullement la restitution *ad integrum* au point de vue réactionnel. Longtemps après une première atteinte, même si l'animal est dans un état tel qu'il semble avoir récupéré une virginité cutanée, cela ne doit pas permettre de préjuger de l'état réactionnel général et de la virginité de l'organisme tout entier.

Deux ordres de faits ont grandement contribué à accréditer ces notions :

I. — La constatation d'une certaine résistance à une surinfection chez des animaux ayant cessé de réagir à la tuberculine.

II. — La constatation après désensibilisation spontanée d'un raccourcissement du délai existant entre la date de la seconde inoculation et celle de l'apparition de la première réaction tuberculinique positive, comparativement aux témoins ayant reçus la même dose, le même jour par la même voie. Ce dernier fait d'un intérêt considérable a permis de faire penser que l'organisme conserve toujours un « souvenir » d'une première atteinte et que le reliquat d'infection est d'autant plus important qu'on est plus près de la seconde inoculation. En vertu de ce fait, on tend à dire, que la première période pré-allergique est plus longue que la seconde, la seconde est plus longue que la troisième, la troisième plus longue que la quatrième, etc... En somme, le terrain subirait des modifications incessantes, et les périodes pré-allergiques se trouveraient raccourcies en fonction du nombre d'atteintes antérieures et du délai séparant la nouvelle inoculation de la précédente. C'est la transposition en matière de tuberculose, de ce qui a été observé autrefois en clinique humaine, à propos de la vaccination jennérienne, par exemple : chez un sujet neuf, l'élément éruptif apparaît en moyenne 4 jours après l'inoculation du virus vaccinal, tandis que chez un sujet antérieurement vacciné, l'élément éruptif peut apparaître vers le deuxième jour. Les différences sont d'autant plus accusées que la seconde vaccination est plus rapprochée de la première (Pirquet, Gastinel, etc...).

Edward R., Baldwin et Leroy v. Gardner ont été les premiers à étudier la question et à souligner les variations ou mieux les différences de la durée de la période pré-allergique lors d'une primo-inoculation et lors d'une réinfection. Des cobayes furent infectés par inhalation à l'aide de la souche Trudeau R. I. Des précautions spéciales ont été prises pour éviter et empêcher la déglutition des bacilles. Certains cobayes ont cessé de réagir positivement à une épreuve intra-dermique 18 mois après la primo-infection. Il semble d'après le compte rendu de l'expérience et les tableaux, qu'après réinfection, à l'exception d'un

seul, tous les cobayes réinfectés réagirent positivement dès le 10<sup>e</sup> jour tandis que les témoins infectés par des procédés identiques donnèrent une réponse nulle au 10<sup>e</sup> jour. Baldwin et Gardner ont bien compris tout l'intérêt de cette expérience. En effet, passant en revue les diverses hypothèses qui peuvent être soulevées lorsqu'une réaction tuberculinique est négative, les auteurs après avoir envisagé diverses éventualités, n'hésitent pas à écrire : « Nous devons aussi tenir compte de la période d'incubation d'une infection récente et nous avons vu qu'elle peut être raccourcie lors d'une réinfection ». « We must also reckon on the incubation period of a recent infection, and we have seen that it can be shortened in réinfection... (1) »

Cherchant à préciser à la même époque, ce que signifiait l'immunité en matière de tuberculose, Willis fut conduit à faire des constatations en tous points semblables à celles de Baldwin et Gardner au sujet de l'accélération de la période pré-allergique lors d'une réinfection. Seulement il ne publia qu'en 1928, les résultats des travaux entrepris en novembre 1920 et terminés en mai 1923. Willis expose avec clarté ses méthodes expérimentales et sa technique. Des cobayes sont inoculés avec 0,5 cm<sup>3</sup> d'une émulsion de la souche Trudeau R. I. Deux ans plus tard, 4 cobayes sur lesquels porte l'expérience ne réagissent pratiquement plus à la dose usuelle de tuberculine. Une dose double de tuberculine a confirmé ce résultat chez 2 animaux, le troisième ayant donné une réaction discutable et le 4<sup>e</sup> une rougeur faible et éphémère sans induration. Ces 4 cobayes furent en même temps que 4 témoins neufs, inoculés avec une souche virulente H 37 de bacilles tuberculeux. Trois jours après cette inoculation, une épreuve intra-dermique fut pratiquée. Seul, un animal du lot de ceux inoculés pour la seconde fois, donna une réaction positive. Le lendemain, c'est-à-dire 4 jours après l'inoculation 3 des animaux inoculés pour la seconde fois réagirent positivement. Le 4<sup>e</sup> ainsi que tous les témoins présentèrent une réaction nulle.

(1) Baldwin et Gardner, *Ameri. Rev. of Tub.*, t. 5, 1921-1922. Il est intéressant de noter que, dès 1921, Baldwin et Gardner ont soulevé l'hypothèse de l'existence possible d'une allergie à minima en dépit d'une réaction tuberculinique négative. « Nous pouvons conclure, écrivaient-ils, que le pouvoir allergique latent a été réactivé par une nouvelle infection... Le pouvoir de résister à une infection nouvelle était présent en dépit de l'absence d'une réaction tuberculinique pour le révéler. »

Il semble par conséquent indéniable que dans le groupe de ceux inoculés pour la seconde fois, la période pré-allergique fut raccourcie comparativement aux témoins (1).

Saenz et Canetti ont entrepris de vérifier les conclusions précédentes au cours de trois expériences successives portant en tout sur 8 cobayes. Que la primo-infection ait lieu avec du B. C. G. ou des bacilles d'une souche lupique totalement avirulente, ils constatent d'une façon constante, lors de la réinfection avec des bacilles virulents souche Vallée — et après désensibilisation spontanée de l'animal —, le raccourcissement de la période pré-allergique comparativement aux témoins (2).

Bref, le phénomène observé par Baldwin et Gardner a été bien précisé par Willis et confirmé par Saenz et Canetti (3).

Saenz, Canetti et Lacaze (*Annales Inst. Past.*, 1940, p. 435) ont récemment repris une expérience que Troisier et ses collaborateurs (*Presse méd.*, janv. 1929) avaient faite il y a quelques années en injectant du B. C. G. à des vieillards « non réagissants ». Mais Canetti et Lacaze eurent l'idée d'étudier les délais d'apparition de la première réaction cutanée positive. La dose de B. C. G. injectée par voie sous-cutanée fut de 2 10 de mgr. Or, au 6<sup>e</sup> jour après l'injection, 13 sujets sur 30 réagirent positivement à l'intra-dermo au 1 100<sup>e</sup>. Sur les 17 sujets négatifs lors de la première épreuve, 6 sont devenus positifs entre le 10<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour. Les autres, pour des raisons variables, n'ont pu être suivis (notons toutefois que 6 sujets se sont encore montrés négatifs lors de la seconde épreuve).

(1) Willis, *American R. of Tuber.*, t. 17, 1928, p. 240.

(2) Saenz et Canetti, *Soc. de Biol.*, t. CXXXIII, 1940, p. 352.

(3) Nous remarquerons qu'aucune comparaison ne saurait être faite entre la première période-pré-allergique et la seconde. Dans les expériences de Willis, la primo-infection a eu lieu avec des bacilles peu pathogènes alors que la réinoculation a eu lieu avec une souche virulente H 37. De même dans les expériences de Saenz et Canetti, du B. C. G. ou des bacilles d'une souche lupique avirulente furent employés lors de la première inoculation alors que des bacilles bovins, Souche Vallée furent utilisés pour la réinfection. Nous savons en effet que la période pré-allergique est d'autant plus courte que les bacilles employés sont plus virulents. D'autre part, les mêmes doses ne furent pas utilisées lors de la primo-infection et lors de la réinfection. Nous savons qu'à virulence égale, la période pré-allergique est d'autant plus courte que le nombre de bacilles est plus élevé. Par conséquent les témoins seuls peuvent servir de terme de comparaison. Baldwin et Gardner se sont servis de témoins de même âge que les animaux d'expérience.

Coste, M<sup>lle</sup> Barnaud et Hervet (Soc. méd. Hôp. Paris, 1941, p. 66) ont voulu vérifier les constatations faites par les auteurs précédents. Leurs travaux portent sur 8 vieillards, âgés de 53 à 92 ans, présentant des réactions tuberculiniques négatives. Il convient cependant de distinguer deux groupes : d'une part ceux qui étaient franchement négatifs à la cuti-réaction et à l'intra-dermo au 1/100<sup>e</sup> et de l'autre ceux dont soit la cuti-réaction, soit l'intra-dermo-réaction étaient douteuses.

Bien que les 2 groupes — étant donné les effectifs restreints — ne peuvent être utilement comparés, on remarquera que les réponses positives ont été plus homogènes et plus précoces dans le second groupe que dans le premier. On peut se demander si on a le droit dans ce dernier groupe de parler d'extinction et d'accélération de la seconde période pré-allergique car les réactions tuberculiniques étaient douteuses avant l'injection de B. C. G.

De l'ensemble de ces observations, on constate que les délais séparant le jour de l'injection du jour de la première réaction tuberculinique positive sont plus courts que ceux que l'on constate habituellement chez les enfants. Comment expliquer ce fait ? Canetti et Lacaze sont convaincus que la majorité des vieillards ont « sûrement réagi aux âges antérieurs » et se sont négativés dans la suite. Ces faits trouveraient par conséquent leur place dans le cadre des phénomènes décrits par Baldwin, Gardner et Willis, à savoir que la seconde période pré-allergique est plus courte que la première. Sayé avait remarqué autrefois que, après revaccination par voie sous-cutanée, l'allergie apparaît plus rapide chez les enfants que lors de la primo-vaccination. A côté de cette intéressante hypothèse on peut toutefois en ranger d'autres.

Troisier, Develey et Weiss-Roudinesco, lorsqu'ils avaient procédé à une enquête chez les Octogénaires, étaient enclins à penser que ces sujets avaient échappé à toute contamination et étaient vierges de bacilles. M. Marfan a émis récemment une opinion semblable. « Rien n'empêche de penser, a-t-il dit, que beaucoup d'entre eux auraient pendant toute leur vie réagi négativement. On insiste sur la proportion relativement élevée de ces vieillards à cuti-réaction négative. Bien qu'elle ne me paraisse pas si grande qu'on le dit, je ne m'en étonne pas : parmi les contemporains de ces vieillards, ceux qui avaient une cuti-réaction positive ont disparu en grande partie ; les autres peut-être plus résistants ont survécu en plus grand nombre. » Dans ce

cas, il resterait à expliquer pourquoi la période pré-allergique semblait raccourcie dans les observations précédentes. Bien que les conclusions de l'expérience de Kleinchmidt aient été contestées par Debré, Paraf et Dautrebande (ceux-ci ont opéré il est vrai avec des doses différentes), nous ne croyons pas inutile de la rappeler. Kleinchmidt injecte à des cobayes nouveau-nés et à des cobayes adultes, 1/10 de mgr. de bacilles. Il constate que les premiers donnent une réponse tuberculinique positive après 6 semaines, tandis que les seconds répondent positivement dès le 6<sup>e</sup> jour (1).

En clinique humaine on retrouve des observations similaires tendant à prouver que la période pré-allergique se raccourcit d'autant plus que le sujet avance en âge. Les résultats d'une enquête de Sayé (Masson, 1938) sont particulièrement intéressants. Cet auteur compare les périodes pré-allergiques des nouveau-nés à celles des enfants plus âgés (jusqu'à 3 ans). Voici ce qu'il écrit : « 18 enfants dont 7 nouveau-nés ont été vaccinés par voie intra-dermique à la cuisse avec des doses variant entre 0 mgr. 05 et 0 mgr. 2. Sur 18 enfants vaccinés, 9 ont réagi de la 4<sup>e</sup> à la 5<sup>e</sup> semaine, dont un nouveau-né. Sur 9 enfants qui ont réagi seulement de la 6<sup>e</sup> à la 8<sup>e</sup> semaine, six étaient des nouveau-nés. Il paraît donc que, à doses égales, l'allergie se manifeste avec un léger retard de 1 à 2 semaines chez le nouveau-né. » Plus loin, parlant des réactions tuberculiniques, le même auteur écrit : « chez les nouveau-nés elles sont toutes plus retardées que chez les enfants plus âgés ». En se basant sur ces travaux, on pourrait d'une part admettre que les vieillards ont réellement échappé à l'endémie tuberculeuse et de l'autre en tenant compte de l'âge expliquer d'une façon satisfaisante le raccourcissement de leur période pré-allergique.

Une troisième explication est également admissible : les vieillards peuvent n'avoir jamais réagi à la tuberculine mais n'être

(1) Allen Krause rapporte que lorsque des cobayes sont infectés par voie sous-cutanée avec une quantité relativement petite de bacilles virulents, il constate l'apparition plus rapide des lésions chez l'animal plus âgé que chez l'animal jeune (*Ameri. Rev. of Tub.*, 11, 1925, p. 355).

Ribadeau-Dumas exprime un avis semblable : « Il est connu par exemple que l'inoculation du bacille de Koch au jeune cobaye se traduit par l'apparition de la lésion primaire cutanée plus tardivement que chez le cobaye adulte (*Société médicale des Hôp.*, 24 janv. 1941).

pas vierges de bacilles. Il se peut qu'une contamination ne se soit jamais traduite par une réaction tuberculinique positive. Le B. C. G. apporterait aux bacilles déjà existants, l'appoint leur permettant de manifester leur présence d'où le raccourcissement apparent de la période pré-allergique. Cette manière d'envisager la question pourrait être confirmée par les travaux de Sayé. Ce dernier relate les observations d'enfants vaccinés au B. C. G. et n'ayant *jamais* présenté une réaction tuberculinique positive (intra-dermo à 10 mgr.). Or, lorsqu'on leur injecte à nouveau du B. C. G. « ils ont un virage de la réaction plus rapide qu'au cours de la primo-vaccination ». Aussi, Sayé pense que malgré l'absence de réaction cutanée positive ces enfants présentaient un état réactionnel spécial. Il ajoute : « Il est possible que les formes d'infections dues aux bacilles non virulents ne soient pas toujours révélées par cette préparation (tuberculine). » Ce groupe d'enfants n'avait jamais présenté au préalable une réaction tuberculinique positive et pourtant on constate un raccourcissement de la période pré-allergique. Il se peut que les octogénaires de Troisier aient été infectés et n'aient jamais réagi. Le B. C. G. a permis simplement de mettre en évidence l'allergie latente qui s'est manifestée par un état réactionnel différent de celui du sujet tout à fait indemne (hypothèse Paul Braun).

---

## CHAPITRE III

### Pérennité de la réaction cutanée positive.

---

#### I

#### FAITS EXPÉRIMENTAUX

Il est facile de comprendre combien est malaisée la tâche des expérimentateurs essayant de rechercher la pérennité d'une réaction tuberculinique positive. En dehors des conditions expérimentales difficiles à réaliser (difficultés de garder pendant des années le même animal surtout lorsqu'il s'agit du cobaye ; épidémies de chenil, etc., etc...), ils se sont heurtés à un obstacle d'un autre ordre résultant de la virulence des souches employées et la trop grande sensibilité du cobaye à leur égard. La tuberculose du cobaye étant en général une maladie d'une « seule tenue » évoluant inexorablement vers la mort, on conçoit que des déductions inexactes aient pu être tirées de son observation. On a oublié comme l'a souligné Saenz dernièrement, qu'il existe un rapport entre résistance du terrain et virulence du germe (1). Un très grand progrès a été réalisé dans ce domaine par l'emploi de bacilles faiblement pathogènes (Souche américaine R. I. de Trudeau) ou de bacilles avirulents (B. C. G.).

Krause (2) avait noté dès 1916 — au cours d'une observation qui s'était étendue sur 669 jours — les variations dans l'intensité des réponses intra-dermiques des cobayes infectés par voie sous-cutanée à l'aide d'un centimètre cube d'une émulsion centrifugée de la souche Trudeau R. I. (dose non indiquée). Les derniers

(1) Saenz, *Presse médicale*, 27-30 nov. 1940.

(2) Krause, *The Journal of med. research*, vol. XXXV, sept. 1916.

mois de l'observation, l'intensité de la réaction diminua sensiblement et Krause disait : « elle diminue avec la guérison de la maladie », mais ajoutait : « il est probable qu'elle ne disparaît jamais entièrement » (exception faite pour les cas d'anergie transitoire, affections intercurrentes, grossesses, etc.). « It is probably never entirely lost (except in presence of intercurrent disease, Pregnancy). » Il est vraisemblable que si l'observation de cet auteur s'était étendue sur une période plus prolongée, il eût supprimé sa dernière conclusion démentie par la suite.

Un pas supplémentaire a été fait dans cette voie par Baldwin et Gardner. Ces auteurs, dans deux séries d'expériences échelonnées de 1916 à 1919, ont montré qu'après un délai d'observation assez prolongé les cobayes infectés par des bacilles R. I. Trudeau pouvaient perdre totalement leur réaction intra-dermique positive à la tuberculine (*A. R. of Tub.*, 1921-1922).

En 1925, Brokman, Prokopowicz et Wierzbowska ont affirmé que : « La cuti-réaction à la tuberculine chez l'animal ou l'homme tuberculeux est étroitement liée à l'existence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme. Quand le foyer est complètement cicatrisé, la réaction à la tuberculine disparaît » (*Soc. Biol.*, 1925, p. 1525).

Beaucoup plus précises sont — en ce qui concerne les réponses tuberculiniques aux différentes étapes de la vie des animaux — les expériences de Willis (6). 30 cobayes reçoivent simultanément 0 cc. 05 d'une émulsion de la souche Trudeau R. I. La dose n'est pas indiquée. Willis soumet périodiquement les animaux par groupes de 4 ou 5 à l'épreuve intra-dermique. Le premier examen a eu lieu 1 an après la primo-inoculation. D'autres ont suivi à des dates régulières : 15 mois, 18 mois, 21 mois, 2 ans, 27 mois et même 30 mois après l'inoculation. Willis a pu observer le decrescendo progressif et régulier de l'intensité des réactions. Les trois premières épreuves, à 1 an, 15 mois et 18 mois ont montré une diminution indiscutable et patente des réactions. Cette évolution régressive a atteint son maximum apparent, 21 mois après l'inoculation. A cette date les animaux ont réagi comme les témoins neufs (une légère rougeur fut néanmoins observée sur l'un des 4 cobayes d'expérience). Deux ans après l'inoculation, 4 cobayes du même lot furent éprouvés avec une dose de tuberculine doublée ( $2 \times 1,275$  mgr.). Seul l'un des animaux a montré une réaction discutable et un autre une

légère rougeur éphémère sans induration. A 27 mois, 2 cobayes reçoivent par voie intra-dermique une dose de tuberculine 5 fois plus forte que la dose habituelle ( $5 \times 1,275$  mgr.). L'un d'eux donna une réaction positive (rougeur et induration). Deux témoins ne répondirent que par une rougeur passagère (*A. R. of Tub.*, t. 17, 1928, p. 240).

Ce travail important de Willis montre les variations graduelles et décroissantes de la sensibilité cutanée après un an. Chez un même animal la sensibilité baisse pour devenir finalement imperceptible à nos moyens d'investigation après 21 mois. La réaction peut virer du positif au négatif, mais il faut se garder de penser que l'animal est redevenu semblable aux témoins. Cela indique tout simplement que l'animal ne donne pas de réponse pour une dose donnée de tuberculine et Willis nous montre qu'en sollicitant vigoureusement (avec une dose 5 fois plus forte) une sensibilité défaillante, on peut arriver à l'extérioriser de nouveau.

Boquet et Bretey (1) ont bien observé après injection de bacilles Trudeau R. I., que la sensibilité cutanée à la tuberculine suit d'abord une courbe ascendante jusqu'au 80<sup>e</sup> jour environ, puis après ce maximum la courbe devient descendante. La sensibilité tuberculinique diminue avec régularité et progressivement du 80<sup>e</sup> jour au 275<sup>e</sup> jour. A partir de ce moment et jusqu'au 325<sup>e</sup> jour on constate un palier. L'observation de ces auteurs s'arrête à cette date. L'intérêt supplémentaire de ce travail, c'est que les auteurs ne se sont pas contentés pour savoir si la sensibilité de la peau diminue, de mesurer les dimensions successives de la réaction pour une dose constante de tuberculine, mais ils ont cherché à obtenir une réaction constante à l'aide de doses variables de tuberculine. Cette méthode est certainement plus précise que les épreuves habituelles. Les cobayes furent au point culminant de la courbe — c'est-à-dire au moment où leur sensibilité était maxima — positifs à 0 cc. 000.02 de tuberculine, puis deviennent négatifs à cette dose et même à celles supérieures 0,000.03 ; 0,000.08 ; 0,000.02 ; et même à 0,000.04. Après 275 jours seule une dose égale ou supérieure à 0 cc. 002 donnait une réponse positive.

Birkhaug, Boquet et Bretey ont également tracé les courbes concernant le B. C. G.

(1) Boquet et Bretey, *Annales de l'Inst. Pasteur*, mars 1934, t. LII, p. 252

Birkhaug (1) a obtenu une sorte d'échelle avec le B. C. G. en ce sens que la durée de positivité de l'animal semblait proportionnelle à la dose employée. Plus la dose infectante est faible et plus précoce apparaît la négativation de la réaction cutanée. Ainsi pour 10 mgr. l'animal redevient négatif après 26 semaines, alors que pour 0 mgr. 001 la négativité apparaît dès la 16<sup>e</sup> semaine.

Boquet et Bretey ont tracé la courbe de la sensibilité des cobayes vis-à-vis du B. C. G. et ont constaté que la baisse se fait ici par paliers. L'animal primo-infecté avec 1 mgr. de B. C. G. par voie intra-dermique acquiert le summum de sa sensibilité vers le 110<sup>e</sup> jour après l'injection et à ce moment réagit positivement à 0 cc. 0001 de tuberculine, puis successivement et dans l'ordre, sa sensibilité décroît, et il faut employer 0 cc. 0002 ; 0,0004 ; 0,001 ; 0,002 ; 0,004 de tuberculine pour obtenir une réaction positive. Après 300 jours, il ne réagit même plus à 0 cc. 01 de tuberculine.

Saenz et Canetti (2) ont fait des constatations du même ordre et ont obtenu la négativation (à 1/10<sup>e</sup> de centimètre cube de la dilution au 1/10<sup>e</sup>) de cobayes. Après injection de 10 mgr. de B. C. G., l'animal ne réagit plus au bout de 26 mois. Après injection de bacilles d'une souche lupique avirulente, l'animal est désensibilisé dès le 16<sup>e</sup> mois. 5 cobayes ayant reçu 0,5 mgr. et 1/100<sup>e</sup> de mgr. de bacilles de la souche précédente furent trouvés négatifs, 9 mois après l'inoculation.

Nous n'insisterons pas sur les cas de négativation à l'aide de bacilles morts. Tous les expérimentateurs ont pu le constater, car la négativation n'exige pas pour se produire un délai d'observation prolongé (à condition de ne pas employer des adjuvants, genre huile de vaseline). Des détails très précis se trouvent dans l'article de Birkhaug et dans le mémoire de Boquet et Bretey.

\* \* \*

Il était intéressant de savoir si la négativation des épreuves tuberculiques pouvait s'observer chez les autres espèces animales. Au cours d'expériences fort anciennes (1906), Calmette et Guérin (3) ont observé chez des génisses la régression des lésions

(1) Birkhaug, Société de Biol., 24 juin 1933, p. 857.

(2) Saenz et Canetti, Soc. de Biol., 1940, n. 3, t. CXXXIII, p. 352.

(3) Calmette et Guérin, *Annales de l'Inst. Past.*, t. 42, 1928 ; août 1906, n° 8, t. 20, p. 609 ; 1927, t. 41, p. 201.

pulmonaires. Celles abattues au 30<sup>e</sup> jour montraient des poumons parsemés de tubercules alors que celles abattues le 60<sup>e</sup> jour montraient des poumons absolument indemnes bien qu'elles aient été toutes infectées le même jour et par la même dose. De plus, en d'autres occasions ces savants ont constaté que les animaux légèrement infectés ne donnent que transitoirement une réaction positive à la tuberculine. Chez le jeune bovin, après un unique repas infectant, les réactions à la tuberculine apparaissent puis disparaissent. A l'autopsie, ils constatent de « petites cicatrices fibreuses sous-pleurales » dont l'inoculation au cobaye donne un résultat négatif. De l'ensemble de leurs travaux, Calmette et Guérin concluaient : « Un animal auquel on fait ingérer en un repas unique infectant une petite quantité de bacilles tuberculeux virulents réagit à la tuberculine pendant 1 ou 2 mois, quelquefois davantage et peut guérir. Il cesse de réagir à la tuberculine lorsque les lésions sont complètement stérilisées. » Mais la stérilisation ne s'est pas toujours produite simultanément avec la disparition des réactions tuberculiniques positives. En effet, plus tard les mêmes auteurs ont fait l'expérience suivante : De jeunes bovidés non infectés ont reçu par voie intra-veineuse, 4.400 bacilles virulents. Ces animaux sont isolés pour éviter toute contamination nouvelle. Après 30 jours, l'épreuve tuberculinique est positive. Ils cessent de réagir après un an, et l'autopsie montre la présence de bacilles virulents malgré la négativation.

De même pour le mouton. Bruno Lamge a observé la disparition des réactions tuberculiniques après quelques années.

## II

### FAITS CLINIQUES

« Lorsque la guérison est achevée et lorsqu'il n'y a pas de réinfection le degré de la sensibilité (cutanée à la tuberculine) diminue lentement » a écrit Hamburger en 1912 (1).

Quelques années plus tard, Schloss rapporta qu'il a pu observer un enfant chez lequel le Pirquet était faiblement positif et

(1) Hamburger, *Die tuberkulose des Kindesalters*. Leipzig, 1912.

le Mantoux fortement positif. Dans la suite, en même temps que l'amélioration de l'état général, il a pu constater la régression marquée de la réaction tuberculinique lors de plusieurs épreuves successives. Aussi cet auteur fut-il tenté de penser que la guérison de la tuberculose cadre avec une atténuation de la sensibilité tuberculinique. Schloss (1) a cherché à vérifier l'exactitude de sa conception par l'étude des réponses tuberculiniques fournies par tout un groupe d'enfants dont la réaction était positive. Dans presque tous les cas il a pu constater la diminution de l'intensité de la réaction en comparant les réponses successives données par un même enfant à des époques différentes. L'auteur ajoute : « pour diverses raisons la poursuite de la réaction n'a pu être faite mais nous nous sommes formés l'opinion que, avec le temps, la réaction aurait disparu complètement chez un certain nombre d'enfants ».

Cronquist (2) semble avoir étudié avec soin les résultats que peut fournir la tuberculine en thérapeutique. Il a pu appliquer cette méthode aux enfants et aux nourrissons. L'auteur considérerait comme « améliorés » les sujets qui ne présentaient plus de signes cliniques de tuberculose après la fin du traitement et comme « guéris » ceux qui en outre avaient un Pirquet négatif. La négativation du Pirquet est considérée par Cronquist comme le véritable critérium de guérison. Les statistiques que donne cet auteur sont très intéressantes car elles montrent un pourcentage élevé de sujets négativés. Mais, ce qui en diminue la valeur dans une certaine mesure, c'est précisément le fait que tous ces enfants ont été soumis à un traitement tuberculinique. On sait en effet que du point de vue expérimental les injections de tuberculine peuvent desensibiliser artificiellement les animaux. Ce travail présente néanmoins un réel intérêt : il montre que Schloss croyait en la guérison biologique de la tuberculose.

Kraemer (3) avait soutenu dès 1906 la possibilité de la guérison totale de la tuberculose. Dans un article détaillé publié en 1921, Kraemer a fait une récapitulation générale et une analyse critique de cette question.

(1) Schloss, Ueber Tuberculose. *Berlin med. Woch.*, 26 nov. 1917.

(2) Cronquist, Tuberkulistudien bie. *Kindern, jahrb. f. Kinderheilk*, 1917, p. 1.

(3) Kraemer, *Beitrage zur klinie der tuberkulose*, 49, 1922, p. 239.

Debré, Paraf et Dautrebande (1) ont résumé (1921) les travaux de Hamburger, Schloss, Selter et Cronquist en ces termes : « Quand l'infection est récente la cuti-réaction est faible, elle devient plus forte au fur et à mesure que l'infection vieillit. Puis elle diminue et finit même par disparaître avec l'enkystement, la calcification et la guérison du foyer tuberculeux. Mais si le sujet se réinfecte, la cuti-réaction réapparaît d'abord faible, puis plus forte ». Dans ces quelques mots se trouvent condensées toutes les notions soutenues récemment en France au sujet des réactions tuberculiques.

La contribution de certains auteurs américains à l'étude de la « Réversibilité » des réactions tuberculiques a été fort importante. Krause (2) posa le problème en termes excellents dès 1922. Dès ce moment il déplorait la multiplicité des statistiques concernant des sujets observés à *un moment donné* de leur existence : ces enquêtes augmentent peu nos connaissances, « le plus difficile et de beaucoup le plus important, ajoutait-il, c'est de tracer la courbe et le sort d'infections connues, d'un bout à l'autre des années de l'enfance ; ces études sont encore à faire et nous pouvons prédire qu'elles seront assez fructueuses en données et conceptions nouvelles pour récompenser l'extraordinaire peine et le temps qui leur seront consacrés ». Aussi, avec une grande clairvoyance traçait-il la voie aux chercheurs en conseillant de poursuivre les mêmes observations pendant des années afin d'être à même de saisir les fluctuations de la réaction de Pirquet (3).

Allen Krause rapporta en 1919 l'observation d'un jeune garçon italien âgé de 4 ans au début de l'observation et suivi pour tuberculose ostéo-ganglionnaire à foyers multiples, ayant nécessité plusieurs interventions chirurgicales. En 1910, il réagit violemment à une piqûre sous-cutanée de 1/100.000 de mgr. de tuberculine. Après un séjour au sanatorium de « Maryland State » son état s'améliora considérablement. En 1917, la cuti-réaction fut négative, Krause eût l'occasion de revoir ce sujet tous les ans depuis cette date jusqu'en 1925. Son Pirquet est

(1) Debré et Collab., *Annales de Médecine*, 9, 1921, p. 443.

(2) Krause, *American Rev. of Tub.*, 1925, 11, p. 303.

(3) Krause, *American Rev. of Tub.*, 1922, p. 994.

demeuré constamment négatif. Ce jeune homme a pu travailler régulièrement et il ne conservait de sa maladie que les cicatrices de ses nombreuses opérations.

Austrian (1), quelques années plus tard, fit part du résultat d'une enquête dont le début remontait aux environs de 1915 et qui fut poursuivie pendant plusieurs années au dispensaire dirigé par Krause. Parmi 97 enfants réagissant positivement au Pirquet en 1915-1918, 10 soit 10,31 % du total avaient perdu leur sensibilité cutanée en 1920. Trois années plus tard (1923), 2 enfants qui donnaient une réponse positive à l'épreuve précédente (1920) étaient devenus à leur tour négatifs. En 1926-1927, lors d'une nouvelle épreuve, le chiffre des sujets devenus négatifs alors qu'ils étaient positifs en 1920 a atteint 7. Parmi les sujets qui étaient positifs en 1923, un seul est devenu négatif en 1927.

L'importance numérique assez faible de ces résultats ne reflète nullement leur importance réelle, car Austrian nous indique que sur 617 enfants examinés au départ, il n'a pu en revoir que 133 en 1920, 50 en 1923 et 33 en 1927. Notons que l'un des enfants parcourut un cycle complet, négatif en 1921, positif en 1923 et négatif en 1926. Un autre fut positif en 1915, négatif en 1920, positif en 1921 et négatif en 1923.

Geer (2) a observé sur plus de 400 enfants qui ont quitté le préventorium de Ramsey-County depuis 1915, 10 négativations.

Paretzky a pu recueillir, de juin 1933 à avril 1935, 80 cas de disparition totale de la sensibilité cutanée à la tuberculine observés dans 67 familles différentes. Parmi les cas de négativations se trouvaient 1 cas avec images bronchiques accentuées ; 2 cas d'anciennes pleurésies avec épanchement ; 4 cas de nodules primaires calcifiés ; 3 cas de tuberculose trachéo-bronchique stabilisée ; 1 cas de tuberculose trachéo-bronchique active ; 3 cas de tuberculose minime stabilisée ; 4 cas de tuberculose peu active, peu étendue. Les cas de disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine se sont trouvés répartis comme suit : dans 56 familles un seul cas fut observé. Dans 9 familles : 2 cas ; dans 3 familles, 3 cas. Ce total de 80 cas se ramène en réalité à 78, car dans 2 cas aucune réaction tuberculinique positive ne

(1) Austrian, *American Rev. of Tub.*, 16, 1927, p. 501 ; *Tubercle*, oct. 1924, p. 29.

(2) Geer, *Arch. of inter. med.*, t. I, 1932, p. 77.

fut observée : l'auteur a affirmé l'atteinte pulmonaire antérieure sur la présence d'une image radiologique à type de calcification.

Esmond Long (1) a publié l'importante statistique de « Henry Phipps Institute » comprenant des observations recueillies au cours des 10 dernières années. Parmi 3.919 membres de 514 familles différentes, 2.490, soit 76 %, avaient des réactions tuberculiniques positives et 276 d'entre eux, soit 11 % présentèrent un virage à rebours. Ces négativations ajoute Long ont été **d'autant plus fréquentes que le sujet présentait antérieurement une réaction positive d'intensité plus faible**. Il est à noter que les négativations se sont observées chez 6 sujets présentant radiologiquement une image cicatricielle d'un ancien foyer apical latent ; 10 sujets présentant des calcifications, 2 étiquetés « childhood type tuberculosis ».

Crimm et Short (2) ont pu relever 14 cas de négativations sur 75 sujets observés, soit dans 18 % des cas. La négativation est survenue en moyenne 2 ou 3 ans après le début de l'observation.

\* \* \*

Aucune statistique d'ensemble n'a été publiée jusqu'à présent en France. Seules des observations isolées ont été relatées. Cela tient à de multiples raisons, entre autres, on était peut-être trop convaincu de l'indéfinie persistance d'une réaction tuberculinique positive. « Les exceptions à cette règle a écrit Ameuille ne sont considérées que comme de rares et inexplicables curiosités avec l'arrière-pensée même qu'il pourrait bien ne s'agir que de grossières erreurs de techniques ». Devant tout cas de négativation on suspectait facilement soit la manière dont la présente réaction a été faite, soit la technique de la réaction précédente. D'ailleurs très souvent on s'abstenait de refaire l'épreuve dès la constatation d'une première réaction tuberculinique positive.

Ribadeau-Dumas dans un domaine quelque peu différent et dans des conditions particulières a pu observer des négativations. Voici le texte de la note qu'il a bien voulu nous communiquer : « Je vous signale le fait que j'ai mentionné au VII<sup>e</sup> Congrès de

(1) Long, *American Review of Tub.*, 1939, p. 607.

(2) Crimm et Short, *American Rev. of Tub.*, 1939, p. 607.

l'Association française de Pédiatrie (discussion des rapports, 1934) où chez des enfants issus de tuberculeuses avérées, presque tous de petit poids à la naissance, on a pu chez 12 d'entre eux trouver avec la méthode d'Arloing et de Dufourt (tuberculine concentrée) des cutis positives. Chez 6 enfants qui ont été suivis, la croissance a été lente pendant 3 mois. Nous avons autrefois insisté sur le fait que chez de tels sujets on notait la persistance des anti-corps tuberculeux. Puis, après 90 jours en moyenne, le poids s'élève brusquement, croît régulièrement, les anti-corps disparaissent, la cuti devient négative. Voici le fait, les explications restent vagues. »

Kourilsky et Ong-Siam-Gwan (1) ont fait part de l'observation de 3 enfants chez lesquels la cuti-réaction était fortement positive au moment de la découverte du foyer ganglio-pulmonaire, puis diminuait progressivement en intensité au point de devenir négative après la disparition des images pulmonaires.

Hallé et Ferreyrolles (cités dans Paiseau) ont signalé deux cas similaires.

Paiseau, Valtis et El Kayem (2) ont signalé 5 cas de négativations de la réaction de Pirquet, chez des sujets antérieurement positifs à cette même épreuve.

Plus récemment Coulaud et Lemanissier ont pu observer 5 enfants ayant perdu leur sensibilité tuberculinique au point de ne plus réagir à une intra-dermo au milligramme. Dans un autre cas, la cuti est devenue négative mais l'intra-dermo s'est révélée positive (3).

Enfin, Chevalley (4) vient de publier l'observation d'un sujet suivi pendant près de 20 ans au point de vue tuberculinique. Le virage du négatif au positif s'est effectué vers l'âge de 13 ans et la sensibilité cutanée à la tuberculine n'a disparu que 5 ans après la primo-infection. Des intra-dermos à doses croissantes (1/100, 1/10 sont demeurées négatives).

(1) Kourilsky, *Revue de la Tub.*, 13 févr. 1937, p. 345.

(2) Paiseau, *Presse médicale*, 12 févr. 1938.

(3) Coulaud et Lemanissier, *Revue de la Tub.*

(4) Chevalley, *Soc. méd. des Hôp.*, 11 oct. 1940.

## APPENDICE

I. — On pouvait se demander, étant donné que les derniers cas de négativations ont été observés surtout en Amérique, si leur apparition n'est pas conditionnée par certains facteurs qui sont propres à ce pays et qui n'existent peut-être pas en France. La question qui avait déjà retenue l'attention de certains auteurs est la suivante : les cas de disparitions des réactions cutanées à la tuberculine ne sont-ils pas dus plutôt au bacille bovin qu'au bacille humain. Cette hypothèse si elle s'était avérée exacte aurait pu expliquer de façon satisfaisante les grandes variations de pays à pays. Park et Krumwield (*Amer. Rev. of Tub.*, 1925, 11) avaient autrefois avancé que de 0 à 16 ans le bacille bovin était responsable dans environ 25 % des cas d'infection, tandis qu'à partir de 16 ans, 1,3 % des sujets étaient infectés par ce bacille. En s'appuyant sur ces travaux, on aurait pu du même coup expliquer pourquoi la plupart des observations ont été faites principalement sur des enfants. Cette hypothèse n'est pas restée longtemps en faveur. Des mesures très importantes ont été prises aux Etats-Unis pour soumettre le lait à la pasteurisation. Et Harrington (*Jour. of the ame. med. asso.*, vol. 108, n° 16, 1937) nous apprend que depuis la mise en pratique de ces mesures (vers 1926), la contamination des enfants par le bacille bovin est pratiquement inexistante. C'est précisément dans ces dernières années que les observations les plus nombreuses de négativations ont été rapportées. Il est donc difficile d'admettre qu'il existe un rapport de cause à effet.

Paraf (Soc. méd. des Hôp., 11 oct. 1940) a attiré l'attention sur la possibilité de contamination par des bacilles dégradés du type humain ou bovin S, par des bacilles aviaires ou paratuberculeux. Ces infections pourraient ne pas déterminer la sensibilité cutanée à la tuberculine ou bien faire apparaître une réaction faible ou éphémère.

### II. Peut-on par la méthode statistique dépister les négativations ? —

Cette méthode consiste à comparer l'index de tuberculisation obtenu aux différentes époques de la vie. D'après certains auteurs elle permettrait de connaître indirectement le pourcentage des négativations.

C'est ainsi que Hamburger (cité dans Kraemer) ayant observé un groupe de 50 enfants qui ne réagissait pas à la tuberculine — bien que la plupart d'entre eux provenait des mêmes milieux de Vienne où antérieurement il avait pu trouver 95 % de résultats positifs — en avait déduit qu'il se trouvait parmi eux une proportion importante d'enfants qui avaient été infectés et qui s'étaient guéris.

Slater (*Ameri. Rev. of Tub.*, 1924-1925, p. 299) a cherché à établir les index de tuberculinisation de 1.654 enfants, âgés de 5 à 16 ans. Cet auteur n'a pu mettre en évidence l'augmentation des réactions positives avec

l'âge. Aussi, il s'est cru autorisé à conclure que dans de nombreux cas les légères infections de la première, ou de la seconde enfance avaient guéri, et de ce fait, les sujets n'étaient plus capables de réagir à la tuberculine.

Heimbeck, en 1928, (*Arc. of inter. med.*), ayant trouvé que 48 % des infirmières d'Oslo réagissaient positivement alors que les enfants de la même ville, âgés de 9 ans, réagissaient dans la proportion de 85 %, en avait déduit (après avoir éliminé toutes les causes d'erreur) que les premières s'étaient négativées. Son opinion fut renforcée par les constatations de Bugge lequel avait montré que 30 % des séquelles tuberculeuses trouvées à l'autopsie ne montraient plus de bacilles vivants. C'est la preuve, dit Heimbeck, que les bacilles peuvent s'éliminer.

Troisier (leçons à Laennec) a montré à plusieurs reprises des statistiques dans lesquelles le pourcentage des réactions tuberculiniques commençait à décroître à partir de la cinquantaine.

Caneti et Lacaze (*Annales de l'Ins. Past.*, 1940, t. 65, p. 435) ont étudié cette question dans un mémoire détaillé. En comparant leur statistique avec celle de Welles et Smith, celle d'Aronson, ces auteurs pensent qu'il est constant de voir le pourcentage des réactions tuberculiniques baisser à partir de la cinquantaine. Ils en concluent qu'on se trouve en présence de négativations car, expliquent-ils, les sujets âgés se déplaçant moins que les sujets jeunes, sont moins soumis aux réinfections exogènes. En réalité la discussion n'est pas close. De nombreux auteurs n'acceptent pas l'interprétation donnée par Canetti et Lacaze. Cette question demande à être encore étudiée.

### III

#### FRÉQUENCE DES NÉGATIVATIONS SELON LE MILIEU

De l'ensemble des travaux tant expérimentaux que cliniques, il ressort, que la pérennité d'une réaction tuberculinique positive n'est pas absolue.

Les négativations avaient il y a longtemps déjà provoqué des discussions passionnées en Allemagne et nombreux étaient ceux qui en admettaient la possibilité et la réalité. De multiples travaux furent également consacrés à cette question aux Etats-Unis. Il y a près de 20 ans Krause conseillait aux chercheurs d'étudier « les hauts et les bas, l'apparition, la disparition et la réapparition des réactions de Pirquet ». La réaction cutanée tuberculinique peut disparaître dans certains cas. La réalité des

négativations paraît unanimement admise. Leur fréquence et leur interprétation peuvent susciter des controverses.

Ameuille Saenz et Canetti ont insisté sur cette question et soutiennent l'hypothèse d'après laquelle la réaction tuberculinique positive serait entretenue par les réinfections exogènes. Cela revient à dire que chez l'homme la disparition des réactions tuberculiques pourrait survenir à condition qu'il vive dans un milieu sain à l'abri de toute nouvelle contamination. A la longue il pourrait se débarrasser de ses bacilles et les réactions tuberculiques peuvent à ce moment s'estomper puis disparaître. Il serait seulement rare d'observer le sujet à ce stade de son évolution régressive, car continuellement il est soumis aux réinfections exogènes. Celles-ci pourraient chaque fois restaurer une allergie déclinante ou la rallumer lorsqu'elle est éteinte. Ces réinfections incessantes maintiendraient la réaction tuberculinique positive car dès que celle-ci a tendance à disparaître elle serait presque immédiatement renforcée. En d'autres termes, la réinfection contribuerait à maintenir à un taux élevé la sensibilité à la tuberculine et agirait en somme comme un régulateur ou mieux comme le combustible entretenant le foyer. La réaction positive se maintiendrait en équilibre dans le « positif » grâce à l'action de deux forces, d'une part la tendance naturelle, plus ou moins développée de l'organisme à expulser ou détruire ses bacilles, et de l'autre la réinfection qui agissant en sens inverse serait prédominante, et empêcherait par sa prédominance, l'extériorisation de la première tendance. Mais la réinfection disparaissant, on pourrait constater la réversibilité vers le négatif des réactions tuberculiques. Telle est l'explication qui a été donnée il y a longtemps déjà par les auteurs allemands précités, reprise aux Etats-Unis, et dernièrement en France par Ameuille et ses collaborateurs. « C'est bien parce que des réinfections tuberculeuses existent que l'adulte de nos pays passe la plus grande partie de sa vie dans l'état d'allergie tuberculinique » (Ameuille, Saenz et Canetti).

Le problème ainsi envisagé permettrait de comprendre que la diminution des chances de contamination par suite de la baisse marquée de la courbe de tuberculose maladie, pourrait entraîner une disparition plus fréquente des réactions tuberculiques (Long, Rist). Non seulement en règle générale les contacts sont moins fréquents et moins répétés mais en partant du même rai-

sonnement on pourrait expliquer pourquoi les négativations sont plus fréquentes aux Etats-Unis qu'en France : « les occasions de réinfections y étant beaucoup plus rares, il est plausible qu'une primo-infection puisse plus souvent se stériliser et qu'une réinfection exogène rétablissant la cuti-réactivité s'y fasse longtemps attendre » (Rist). On sait en effet que la mortalité et la morbidité sont de beaucoup plus faibles aux Etats-Unis qu'en France. La lutte anti-tuberculeuse et les mesures prophylactiques pour empêcher la contagion seraient en dernier ressort les responsables de la régression générale à laquelle nous assistons et particulièrement de la disparition des réactions à la tuberculine, Long va même jusqu'à écrire : « les infections qui autrefois restauraient constamment une allergie s'estompant seront tellement moins fréquentes dans l'avenir que, je pense, nous pouvons envisager la période où la perte de l'allergie deviendra aussi fréquente que son maintien ». En résumé, toute la question serait dominée par les contacts et leur répétition.

En faveur de cette hypothèse Long a apporté une contribution des plus importantes. D'après l'étude de 276 cas de négativations observés en 10 ans, il affirme qu'il y a un rapport étroit entre l'absence d'exposition à l'infection et la disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Long, dans sa statistique, tient compte du milieu et nous donne la proportion de ceux qui se sont négativés par rapport à ceux demeurés positifs. Ainsi parmi les familles saines dont aucun des membres n'est atteint de tuberculose pulmonaire, des cas de négativations ont pu être observés dans 58 % des familles et chez 21 % des individus, tandis que parmi les familles dont un membre est cracheur de bacilles, des cas de négativations n'ont pu être observés que dans 8 % des familles et chez 1,5 % des individus. Entre ces deux extrêmes, Long range ceux vivant dans un milieu intermédiaire. Les négativations se sont produites dans les proportions suivantes : dans 37 % des familles où il existe un tuberculeux pulmonaire non cracheur de bacilles et chez 12 % des individus vivant dans ces conditions ; dans 36 % des familles où il existe un tuberculeux dont l'expectoration est devenue négative après le début de l'observation et chez 9 % des individus ; enfin, dans 18 % des familles où le contaminateur dont l'expectoration était positive au début de l'observation est soit décédé, soit éloigné et chez 3 % des individus.

Dans le même ordre d'idées on peut citer les 3 cas de négativations au Pirquet publiés par Kourilsky et survenus après un séjour à la campagne loin de tout nouveau contact.

En revanche, Paretzky dans ses conclusions est beaucoup plus réservé et moins catégorique. Etudiant la disparition des réactions tuberculiniques, il constate que dans 18 cas de négativations (au Mantoux 1 cgr.) sur 80, soit dans 22 % des cas de négativations, le sujet négativé n'a pas été séparé du contaminateur. A ce dernier chiffre, il faut en réalité ajouter 4 cas dans lesquels le contact avait été intermittent et 3 cas dans lesquels le contact avait cessé puis repris avant la disparition de la sensibilité cutanée. Cela fait un total de 25 cas sur 80, soit 31 % des sujets chez lesquels la négativation a été constatée malgré la *persistance* du contact. Dans 52 cas de négativations sur 80, soit dans 65 % des cas seulement, la disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine est survenue après la *cessation* de l'exposition à l'infection. En réalité, ce groupe comprend non seulement ceux dont la réaction a disparu après la séparation d'avec l'agent contaminateur connu, responsable de la première réaction positive (33 cas sur 80, soit 41,25 %), mais également ceux chez lesquels les contaminateurs étant demeurés inconnus, aucune précision n'a pu être apportée (19 cas sur 80, soit dans 23,75 % du total).

Bien que les statistiques de Long et de Paretzky ne soient pas tout à fait comparables, il semble que ce dernier ait observé beaucoup plus fréquemment que Long la disparition des réactions malgré la cohabitation avec le contaminateur maintenu dans le milieu familial. Il ajoute à ce propos : « l'interruption de l'exposition n'a pas toujours été une condition *sine qua non* » (Paretzky). Bien plus, certains négativés étaient soumis à des réinfections massives et se trouvaient dans des conditions d'hygiène déplorables, en contact intime et prolongé avec plusieurs personnes tuberculeuses vivant dans le même foyer (au moins 2 cas). Pour nous donner une idée exacte de l'intensité du contact, l'auteur cite quelques exemples où l'on voit la sensibilité cutanée disparaître au moment même où non seulement l'état du contaminateur s'aggravait considérablement (au moins 3 cas) mais où d'autres personnes de la même famille et jusque-là indemnes, étaient à leur tour atteintes de tuberculose maladie (au moins 1 cas).

Paretzky relate aussi des observations où l'on voit des sujets capables de parcourir les cycles suivants : acquérir une réaction positive en milieu contaminé, perdre cette réaction en milieu contaminé, voir ou ne pas voir la réaction réapparaître dans le même milieu. Sur les 80 cas retenus par cet auteur, seulement 50 purent être éprouvés après un temps variant de 3 à 8 mois. Sur ce nombre, 17 étaient redevenus positifs et 33 étaient demeurés négatifs. Parmi les « Re-Positifs », 8 étaient exposés à la contamination (4 en permanence, 3 par intermittence) et 9 sujets n'étaient plus soumis à aucun contact.

Parmi les 33 sujets demeurés négatifs, 11 étaient exposés à la contamination (7 en permanence, 3 par intermittence, 1 douteux).

Bref, la réaction une fois disparue, peut réapparaître en milieu sain et peut disparaître et demeurer négative en milieu contaminé bien que le contact soit parfois intime, permanent et massif. Il n'y a donc pas de rapports *évidents* entre l'absence de contact et la disparition des réactions cutanées positives, et, entre un nouveau contact et la réapparition de la réaction positive à la tuberculine.

Ces conclusions nous ont conduit à tenter en quelque sorte une contre-expérience. En effet, la négativation des réactions tuberculiques étant dans l'esprit de quelques auteurs subordonnée à l'absence de réinfections exogènes, nous avons cru qu'il serait intéressant d'étudier ce qui se passe dans un milieu où des mesures très importantes sont prises pour écarter de l'entourage d'un enfant tout sujet suspect. Une telle enquête ne pouvait se faire que dans un établissement s'occupant d'enfants en bas âge, car au fur et à mesure que l'enfant grandit, ses déplacements font augmenter les chances de rencontres accidentelles, et il serait impossible de ce fait d'affirmer que le sujet a vécu dans un milieu intégralement sain. Le Placement familial des Tout Petits réalise les conditions idéales d'observations. Rappelons que les enfants sont gardés dans cette œuvre jusqu'à 4 ans, et sont soumis à une surveillance rigoureuse en vue de les soustraire à tout voisinage suspect. Le but du Placement est de séparer dès la naissance l'enfant de ses parents tuberculeux. Il est donc de règle de n'y admettre que des enfants présentant une réaction tuberculique négative. Toutefois, des dérogations à ce principe sont faites dans certains cas et des enfants présentant

une réaction positive (sans anomalie radiologique) sont admis.

Nous avons examiné tous les dossiers des enfants admis avec une réaction tuberculinique positive et nous n'avons retenu que ceux pour lesquels le délai d'observation a été suffisamment prolongé (au moins un an). Nous avons pensé qu'il était intéressant de relever, dans les observations avec un long séjour en dehors de toute contamination possible, si l'enfant conservait ou ne conservait pas une réaction positive. Si la réaction tuberculinique positive est entretenue par la réinfection exogène, il devenait extrêmement intéressant d'observer précisément l'influence de la suppression de ce facteur sur les épreuves de Pirquet ou de Mantoux.

D'ailleurs, la sortie de l'enfant de l'œuvre par suite de la limite d'âge ne met pas un point final à l'observation. Un service social fait les enquêtes nécessaires en vue de se renseigner sur le mode de vie et le comportement de l'enfant. Aussi, à côté de la catégorie, enfants observés pendant leur séjour au Placement familial, c'est-à-dire dans un milieu sain certain, nous avons tenu compte d'autres groupes. Ceux qui ont été repris après le décès ou l'éloignement du parent tuberculeux, ceux qui ont été repris et qui vivent au contact d'un tuberculeux non cracheur de bacilles, enfin ceux repris malgré la présence d'un cracheur de bacilles au domicile conjugal ont été également groupés.

Nous avons classé nos observations en 4 catégories d'après le milieu dans lequel vit l'enfant : milieu sain certain, milieu sain probable, milieu tuberculeux non-bacillifère, milieu tuberculeux bacillifère. (Bien entendu nous avons écarté toutes les observations d'enfants ayant reçu du B. C. G. : il est courant dans ces cas d'assister à des négativations lorsque la réaction positive est consécutive à la vaccination.)

|                             | Milieu sain certain | Milieu sain probable | Milieu tuberculeux non - bacillifère | Milieu tuberculeux bacillifère |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Pirquets demeurés positifs. | 48                  | 12                   | 5                                    | 5                              |
| Pirquets devenus négatifs.  | 3                   | 2                    | 5                                    | 1                              |

**Milieu sain certain.** — Les enfants de ce groupe sont demeurés à l'abri de toute contamination exogène pendant toute la durée de leur observation. La constante surveillance médicale dont ils ont été l'objet nous permet d'éliminer avec certitude et presque scientifiquement toute contamination nouvelle. Ajoutons que dans les observations de négativations retenues, les réactions tuberculiniques ont été toujours lues par un médecin. Une de nos observations semble démonstrative. En voici un résumé : Enfant ayant été en contact avec mère tuberculeuse. Admission au Placement familial le 24 avril 1928. Mai 1928 : cuti négative (période pré-allergique). 8 juin 1928 : cuti +. 6 décembre 1928 : cuti +++ (D<sup>r</sup> Cofino). Décembre 1930 : cuti négative (D<sup>r</sup> Pictet). Intra-dermo à 1 cgr. : douteuse (D<sup>r</sup> Pictet).

Dans les deux autres cas de négativations, l'épreuve du Pirquet n'a pu être refaite après la constatation d'une première cuti redevenue négative.

**Milieu sain probable.** — Les enfants rangés dans ce groupe sont ceux qui, après un séjour plus ou moins long au Placement familial, ont été repris dans leurs familles soit après le décès du contaminateur, soit après son départ. Parfois, ils ont été adoptés par une famille saine. Les enquêtes sévères faites par le Placement pour connaître les conditions d'existence de l'enfant de retour dans le foyer familial, nous permettent d'affirmer qu'il n'est plus en contact chez lui avec des tuberculeux pulmonaires. Néanmoins, l'isolement ne peut être aussi rigoureux qu'au Placement, où de plus les enfants vivent à la campagne ce qui n'est pas toujours le cas des enfants du présent groupe. (La négativation a été constatée par un médecin dans les deux cas. Chez l'un l'épreuve n'a pu être refaite, tandis que chez l'autre la cuti est demeurée négative à deux reprises différentes.)

**Milieu tuberculeux non bacillifère.** — Les enfants rangés dans ce groupe sont ceux qui, après leur départ du P. F. T. P., ont été repris dans leurs familles malgré la présence au foyer d'un tuberculeux pulmonaire. Les renseignements recueillis et centralisés par le P. F. T. P. permettent néanmoins de penser que le tuberculeux est stabilisé et ne présente plus de bacilles dans les crachats. Après leur sortie les enfants ont été soumis à de nouvelles épreuves tuberculiniques soit à l'hôpital, soit dans un dispensaire de l'O. P. H. S. C'est en confrontant le résultat de la réaction tuberculinique après la sortie avec le résultat qui était inscrit antérieurement sur les fiches du Placement familial, que nous avons pu constater la négativation.

**Milieu tuberculeux bacillifère.** — Nous apprenons par le dispensaire que dans un cas le Pirquet est devenu négatif (épreuve pratiquée à deux reprises).

Les résultats de notre enquête mettent en relief deux faits :

I. Nombreux sont les cas où une réaction tuberculinique positive est demeurée positive malgré un séjour de 2 à 4 ans en dehors de toute contamination possible, dans un milieu intégralement sain.

II. Les négativations au Pirquet n'ont pas été l'apanage exclusif des sujets vivant en milieu sain certain. Il est intéressant de noter que la sensibilité cutanée d'un sujet peut s'atténuer malgré un séjour en milieu contaminé. Et, en présence d'un tel fait, il est permis de se demander jusqu'à quel point l'absence de réinfections exogènes peut expliquer tous les cas d'atténuation ou de disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine.

Comment dès lors expliquer les disparitions des réactions tuberculiniques ? Des faits expérimentaux ont montré que la réaction tuberculinique pouvait disparaître après un temps variable. Mais cette disparition ne survient que si l'animal est protégé contre toute nouvelle infection. Or, nous sommes en droit de supposer que les sujets vivant en milieu contaminé sont sans cesse soumis aux réinfections et ne remplissent précisément pas les conditions expérimentales. On peut penser que dans ces cas, la négativation d'une réaction cutanée ne signifie pas toujours absence de bacilles de l'organisme. Dans une expérience de Calmette et Guérin, les bovidés avaient cessé de réagir, mais les ganglions renfermaient encore des bacilles virulents. Bien plus, Kourilsky semble avoir pu confronter les résultats des réactions tuberculiniques avec les résultats de l'autopsie. « On ne saurait conclure, écrit-il, de l'extinction des réactions à la tuberculine à la disparition de la virulence des germes restés inclus dans les cicatrices calcifiées ou dans les ganglions » (*Dis. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 24 janv. 1941, p. 70).

D'après Braun, la présence de bacilles n'est pas toujours un facteur suffisant à la production ou au maintien d'une réaction positive. Il existerait parfois des causes empêchantes ou favorisantes. « En dehors du système nerveux qui préside à toutes les réactions et en particulier à la cuti et à l'intra-dermo-réaction qui paraissent être essentiellement d'origine vaso-motrice, il y a en outre l'état cutané. La peau par ses qualités physiologiques ou pathologiques peut présenter des modifications qui empêchent

ou favorisent la production de l'intra-dermo-réaction et de la cuti-réaction » (Braun).

Nous connaissons des causes de disparition transitoires de la réaction à la tuberculine, mais, il se peut qu'il existe des causes de disparition prolongées et parfois de « nature non identifiée » (Jean Renaud). Il est possible que, sous l'influence de causes secondes — maladies, troubles endocriniens ou nerveux, bains de soleil intempestifs, etc. — il y ait des disparitions de longue durée sans avoir à incriminer des modifications du foyer latent responsable de la réaction positive antérieure. Ainsi Debré étudiant les variations de la cuti-réaction au cours de la rougeole a pu constater qu'il était fréquent de voir un enfant quitter l'hôpital avant la « réapparition » de la réaction. Dans deux cas les réactions étaient encore négatives 4 mois après l'éruption (Centenaire de Villemin). Nous rappellerons également l'observation de Coulaud : une jeune fille âgée de 27 ans présentait un Pirquet et un Mantoux négatifs malgré l'existence d'une calcification radiologique. Après absorption d'extrait ovarien, les réactions tuberculiniques sont devenues positives.

Paretzky a bien insisté sur le caractère instable des négativations. Sur 50 négativés qui ont pu être éprouvés à nouveau 17 (dont 9 ne vivaient plus en contact) étaient redevenus positifs. Et, le temps écoulé entre la dernière épreuve négative et la nouvelle épreuve positive a varié de 3 à 8 mois. Il est même évident que ce délai représente un maximum car un intervalle de plusieurs mois s'est écoulé entre les épreuves tuberculiniques : la réaction a pu réapparaître bien avant l'épreuve positive. Austrian, puis Paretzky ont admis la possibilité d'une réinfection endogène pour expliquer les réapparitions de la réaction survenant en milieu sain. En effet, si les lésions de ces sujets s'étaient complètement stérilisées, on comprend mal comment la réaction a pu réapparaître puisqu'il n'y a pas eu apparemment de contamination nouvelle. Il est, semble-t-il, plus logique d'admettre que le facteur responsable de la disparition prolongée de la sensibilité cutanée à la tuberculine a pu soit disparaître, soit être neutralisé ; ou que le foyer latent en régression et non décelable par le Pirquet ou le Mantoux a pu se réactiver sous l'influence d'une cause seconde et permettre à la réaction tuberculinique de s'extérioriser de nouveau.

La négativation dans l'espèce humaine du moins ne serait pas

toujours synonyme de disparition définitive et totale. C'est parfois une atténuation. Là où une réaction tuberculinique s'est révélée négative, on peut avec une technique plus sensible obtenir une réponse positive. Rappelons à cette occasion les observations d'Austrian, de Kourilsky, de Paisseau, Valtis et El Kayem, leurs sujets d'abord franchement positifs à l'épreuve du Pirquet sont devenus franchement négatifs à la même épreuve faite dans des conditions identiques, mais presque tous se sont montrés positifs au Mantoux. Paretzky a eu soin de faire le triage de ses observations et de ne retenir que celles des sujets qui résistent à une intra-dermo de 10 mgr. On s'arrête arbitrairement à ce taux pour éviter l'apparition d'une réaction non spécifique due au bouillon glyciné. Mais étant donné que plus le taux de tuberculine augmente et plus le groupe de négatifs se restreint, on a le droit de penser que si nous possédions une réaction biologique plus sensible, nous pourrions peut-être « récupérer » tout un groupe de sujets étiquetés négatifs avec les méthodes usuelles. Nos épreuves ordinaires ne peuvent fournir la preuve absolue de la négativation totale et définitive. Willis, du point de vue expérimental, a obtenu de nombreux mois après des extinctions cutanées vérifiées à l'aide d'une dose de tuberculine deux fois plus forte que la dose usuelle, une réponse positive sur 2 animaux éprouvés en employant une dose de tuberculine 5 fois plus forte. Cela n'enlève d'ailleurs rien à l'intérêt des observations publiées. Les négativations prouvent que la sensibilité tuberculinique est un phénomène essentiellement instable. Le seuil perceptible de la sensibilité peut varier : s'abaisser ou augmenter. Le facteur responsable des oscillations peut résider soit dans le foyer, soit dans les causes secondes.

En définitive, dans l'état actuel de nos connaissances, aucune hypothèse ne saurait expliquer d'une façon satisfaisante tous les cas de négativations. Les réactions tuberculiniques peuvent disparaître dans un milieu contaminé, peuvent réapparaître dans un milieu sain sans nouveau contact connu, et enfin, les négativations semblent rarissimes, dans un milieu intégralement sain tel que le Placement familial. D'autre part, il reste à expliquer pourquoi certains auteurs étrangers ont constaté de nombreuses négativations alors que MM. Marfan, Debré, Nobécourt, Armand-Delille, Paraf et Renaud n'en ont jamais observé. Le problème demeure entier.

IV

**COEXISTENCE D'UNE IMAGE RADIOLOGIQUE  
A TYPE DE CALCIFICATION  
ET D'UNE RÉACTION TUBERCULINIQUE NÉGATIVE**

Les cas les plus divers ont été rangés dans la rubrique des « négativations ». C'est ainsi que tous les sujets négatifs aux réactions tuberculiniques et présentant des images radiologiques anormales ont été assimilés volontairement par certains auteurs, aux cas authentiques de « virages à rebours ». Il devient donc nécessaire de définir ce que l'on entend par image radiologique anormale (et surtout par calcification) et de savoir si toute calcification pulmonaire peut être considérée comme la signature d'une atteinte tuberculeuse antérieure.

**Que doit-on entendre par calcification radiologique ?**

Théoriquement, une image indiscutable à type de calcification devrait rallier l'unanimité des suffrages sinon on serait en droit de ne pas accepter sans réserves les observations qui nous sont présentées. C'est pourquoi, nous pensons qu'il peut être intéressant de savoir au préalable si tous les auteurs sont d'accord sur l'interprétation radiologique.

**I. — Pour un même cliché  
y a-t-il des divergences d'interprétation d'un auteur à l'autre ?**

Une enquête effectuée dans les écoles du Tennessee Department aux Etats-Unis s'est montrée fructueuse. Gass et ses collaborateurs (1) eurent l'idée de faire lire les mêmes clichés à 5 spécialistes tout à fait compétents (parmi lesquels Long), mais en cachant à chacun d'eux le résultat fourni par les collègues et celui de l'épreuve tuberculinique. Ainsi, estimaient-ils avoir permis au médecin de se prononcer en toute indépendance et

(1) Gass et collab., *Am. R. of Tub.*, p. 441, t. 38, 1938.

sans se laisser influencer. 154 films furent soumis au jury ainsi constitué.

Les 5 spécialistes se sont montrés tous d'accord dans l'interprétation de 87 films (43 comme ayant des calcifications dont 23 avec réaction tuberculinique négative ; 44 comme n'ayant pas de calcifications dont 27 négatifs aux épreuves tuberculiques). Mais, dans 67 cas les interprétations furent divergentes, soit dans 43,5 % du total (4 observateurs sur 5 se sont montrés d'accord pour l'interprétation de 24 films ; 3 sur 5 pour celle de 14 films ; 2 sur 5 pour celle de 10 films ; et 1 sur 5 pour 19 films).

## II. — Variations du même auteur dans l'interprétation du même film.

### A. Variations du même auteur à quelques jours d'intervalle.

Dans une expérience préliminaire tous les films de 1.015 enfants de race blanche et de 276 enfants de race noire furent interprétés par deux collaborateurs de Gass. Une première lecture faite par les 2 médecins séparément était suivie par une révision générale des mêmes films par les 2 médecins conjointement, mais on avait soin de leur cacher le nom de l'enfant, sa réaction tuberculinique, et même le premier diagnostic porté par chacun d'eux. Là encore des différences marquées ont été constatées. Les deux auteurs ensemble affirmaient l'absence ou la présence de calcifications, sur des clichés où l'un d'eux seulement en avait trouvé lors de la première lecture. Inversement, des films où un résultat positif avait été obtenu par les deux médecins séparément à la première lecture leur paraissaient douteux au moment de la révision.

### B. Variations du même auteur à quelques années d'intervalle.

Les chiffres fournis par Myers de Mineapolis sont à plus d'un titre instructifs. Examinant avec Burns, en 1925 (1), un groupe de 1.412 enfants, il a trouvé 1.024 cas avec calcifications hilaires (55 % de ces derniers avaient une réaction tuberculinique négative). En 1927, sur 1.772 enfants radiographiés, il a trouvé en collaboration avec Bitter (2), 1.077 cas avec une calcification

(1) Burns et Myers, *Amer. Rev. of Tub.*, 1926, t. 14, p. 468.

(2) Bitter et Myers, *Amer. Rev. of Tub.*, 1927, 16, p. 454.

radiologique (parmi ce groupe de 1.077 cas, 44 % réagissaient négativement à l'épreuve de Pirquet).

A la même époque (1), recherchant la fréquence des calcifications dans la région hilaire, sur 4.500 clichés étudiés il en trouve 3.155, soit 70 % avec calcifications (1.472 d'entre eux avaient un Pirquet négatif soit 46,7 % ; ce groupe se composait de 1.114 films, montrant une calcification légère ; 345 une calcification moyenne, et 13 une calcification marquée).

Toutefois, en 1931, Myers (2) en arrive à suspecter fortement ses précédents résultats, car explique-t-il, fréquemment le radiologiste trouvait une calcification sur le premier cliché d'un enfant alors que le cliché ultérieur ne montrait rien de semblable. D'autre part, souvent il suffisait de faire tourner légèrement, sous écran, un enfant porteur de calcification pour voir celle-ci s'effacer complètement. Aussi, entreprend-il avec une probité scientifique à laquelle il faut rendre hommage de reviser les clichés précédents. Les résultats de cette nouvelle interprétation furent les suivants :

Sur 4.148 clichés de sujets n'ayant pas réagi à la tuberculine, 97 % ne montraient aucune image de calcification et 3 % seulement donnaient un résultat positif.

Parmi 4.346 enfants qui ont réagi positivement à la tuberculine, 869 soit 20 %, avaient une calcification évidente et 233 une image discutable.

Parmi un autre groupe de 1.169 sujets n'ayant pas réagi à la tuberculine, Myers trouve 18, soit 1,5 % avec une calcification évidente. Parmi 1.771 sujets réagissant positivement à la tuberculine 527, soit 29,7 % avaient une calcification.

Le contraste fourni par ces chiffres et les précédents mérite d'être souligné. Cela montre combien il convient d'être prudent dans la lecture des films.

### III. — Variations des statistiques d'un auteur à l'autre.

De très nombreuses statistiques nous sont fournies par certains auteurs américains. Nous ne retiendrons que celles qui sont le

(1) Myers, *Amer. Rev. of Tub.*, 16, 1927, p. 409.

(2) Myers, *The Journ. of the am. med. ass.*, 1939, 112, 2, 13 mai 1904.

plus souvent citées et nous essayerons ensuite de les mettre en parallèle avec quelques statistiques publiées en France.

En 1926, Opie et Mc Phedran rapportent qu'ils ont trouvé 18 sujets présentant une réaction tuberculinique négative malgré des signes évidents d'une atteinte pulmonaire antérieure (nodules pulmonaires : 15 ; adénopathie trachéo-bronchique : 3). Pour quelques-uns de ces sujets, sinon pour la totalité des cas, les auteurs admettent « la négativation » des réactions tuberculiniques (*Am. Rev. of tub.*, 14, 1926).

Sur 1.000 enfants (0 à 15 ans) examinés par Vories 144 présentaient une anomalie radiologique et parmi ces derniers, 108 ne réagissaient pas au Pirquet. La majorité des anomalies semblaient être constituées par des calcifications (*A. J. of Public Health*, 18, 1928, p. 1006).

Herman, Baetjer et Doull trouvent parmi un groupe de 76 étudiants en médecine présentant un Mantoux (0,1 mgr.) négatif, 44 soit 57,9 % dont la radiographie montre des lésions considérées comme tuberculeuses (d'après le texte des auteurs, on comprend qu'il s'agissait presque exclusivement de calcifications, exception faite pour 3 cas avec infiltration limitée du sommet) (*Bull. of John Hôp.*, 1932, p. 41).

Dans un second article publié en 1935, Mc Phedran et Opie nous font savoir que 27 sujets sur 577 examinés et trouvés négatifs aux réactions tuberculiniques présentaient une lésion radiologique, soit 5 % (28 calcifications ; 1 tuberculose manifeste). Parmi un autre groupe de 82 enfants négatifs, 12,2 % avaient des lésions dont la majorité étaient des calcifications (*Am. J. of Hygiene*, p. 565, t. 22, 1935).

Nelson, Mitchel et Brown ont trouvé 27 sujets sur 62 « négatifs » porteurs de calcifications pulmonaires, soit 43,4 % (5 présentaient une calcification discutable) (*Am. Rev. of Tub.*, t. 37, 1938, p. 311).

Gass, Gauld, Harrisson, Steward et Williams sur 1.015 enfants blancs d'une école trouvent 48 % avec calcification indiscutable et réaction tuberculinique négative ; en outre 13,7 % d'entre eux montraient une image discutable. Les mêmes auteurs sur 276 enfants noirs trouvent 34,6 % à cuti négative avec calcification nette et 14,3 % avec une image discutable. 23 graphies sur 43 de sujets non allergiques présentées à 5 observateurs différents

ont été reconnues unanimement comme ayant des calcifications (*Am. R. of Tub.*, t. 38, 1938, p. 441).

Crimm et Short sur 1.384 sujets porteurs de calcifications en trouvent 191 dont l'intra-dermo-réaction est négative (*Am. Rev. of Tub.*, 1939).

Mc Kneely sur 6.000 enfants examinés en trouve 2.837 « non réagissants » et parmi ce groupe 13 % avaient des calcifications.

Lees (cité *in* Myers), sur 126 étudiants de l'Université de Pennsylvania, tous négatifs aux épreuves tuberculiniques en trouve 10, soit 7,9 % ayant des calcifications.

Long sur 3.290 sujets trouve des calcifications dans 577 cas (dans 25 % de ces cas les épreuves intra-dermiques étaient négatives) (*A. Rev. of Tub.*, 1939, p. 607).

Aranson, cité dans Long, a vu 2 sujets avec réactions tuberculiniques négatives et calcifications.

Dearing, effectuant une enquête dans le Giles County sur des sujets de 0 à 60 ans trouve 3.233 individus négatifs à la tuberculine. Sur ce groupe, 1.106 soit 34,2 % montraient des calcifications (*A. Rev. of Tub.*, 1939, p. 640).

Comparons maintenant ces chiffres avec ceux fournis par des statistiques publiées en France.

Popper et Aubert, chez des élèves-infirmières de Bucarest ont observé 25 % de réactions tuberculiniques négatives malgré la présence dans de nombreux cas de calcifications ganglio-pulmonaires (*Rev. Tub.*, 8 févr. 1936).

Debenedetti, Tressarieux et Balgaires ont observé 130 soldats à réactions tuberculiniques négatives. 98 soit 74 % avaient des radiographies anormales (11 présentaient des calcifications péri-hilaires ; 49 des calcifications péri-hilaires et modifications de la trame) (*Revue Tub.*, 10 oct. 1936).

Tissot sur 200 enfants de 6 à 17 ans observe 70 cuti-réactions négatives et parmi ceux-ci 6 étaient porteurs de calcification (2 seulement sont restés négatifs après une I. D. à 1 cgr. (*Soc. Méd. Pas.*, mars 1937).

Vaja et Petresco ont trouvé 39 sujets sur 141, présentant un « nodule pulmonaire calcifié » malgré un Mantoux négatif (*Rev. Tub.*, avril 1938).

Coulaud, puis Coulaud et Lemanissier ont observé dans certains cas (nombre non indiqué) des calcifications malgré une intra-dermo-négative (*Rev. Tub.*, nov. 1936, juillet 1939).

Troisier, Bariéty et Nico, sur 88 étudiants en médecine avec cuti négative, n'ont observé aucune image de calcification. Les mêmes auteurs ont abouti au même résultat négatif en examinant un groupe de 27 infirmières ne réagissant pas au Pirquet (*Rev. Tub.*, 1939-1940, p. 888).

Enfin, Rolland a rapporté une observation de calcification radiologique malgré une cuti-réaction négative (Société de Tub., 9 nov. 1940).

Armand-Delille a signalé des faits du même ordre (Soc. de Tub., 9 nov. 1940).

\* \* \*

### TENTATIVE DE DISCUSSION

De prime abord les résultats très variables voire même opposés d'un auteur à l'autre font penser à un manque d'uniformité technique. En effet, selon la méthode employée des écarts assez sensibles peuvent parfois s'observer. La plupart des auteurs ont cependant utilisé des doses très suffisantes de tuberculine. Si Myers semble avoir utilisé surtout l'épreuve de Pirquet isolément, en revanche presque tous les auteurs dont nous avons cité précédemment les travaux ont soumis leurs sujets à l'épreuve de Mantoux avec des concentrations assez fortes de tuberculine. Nous pouvons citer les chiffres suivants : Mc Phedran et Opie : 0,01 et 1 mgr. ; Crimm et Short : des doses croissantes allant jusqu'à 2 mgr. de tuberculine ; Nelson : 0,005 mgr. de P. P. D. et 0,1 cc. de tuberculine au 1/100<sup>e</sup> ; Gass : 0 mgr. 01, 1 mgr. de tuberculine et P. P. D. seconde dose ; Dearing : 0 mgr. 0005 de P. P. D., etc... (1).

Quant aux statistiques françaises principalement celle de Troisier et celle de De Benedetti, on peut, il est vrai, être tenté de les opposer car le premier a vérifié les cuti négatives par des intra-dermos allant jusqu'au centigramme, tandis que le second n'a employé que le Pirquet (et il est difficile en milieu militaire de faire autrement). En réalité, les deux statistiques sont compa-

(1) D'après Plunkett et Siegal : 0,000.02 mgr. de P. P. D. correspondent sensiblement à 0,004 mgr. de tuberculine ; 0,0005 mgr. de P. P. D. à 0,1 mgr. de tuberculine ; et 0,005 de P. P. D. à 1 mgr. de tuberculine, *Ame. R. of Tub.*, March 1937.

rables car Troisième dans un tableau récapitulatif indique qu'il n'a pas trouvé de calcifications chez ceux ayant une cuti-réaction négative (en ne tenant pas compte de ceux qui se sont révélés positifs à l'épreuve de Mantoux). On ne saurait donc, en définitive, expliquer les divergences par une technique défectueuse ou insuffisante.

S'agit-il d'une difficulté d'interprétation ?

La lecture d'un cliché n'est pas toujours facile. Paraf (1) ne rappelait-il pas il y a quelques années qu'il avait vu dans des cas d'hémiplégie et d'urémie des images rappelant à s'y méprendre des calcifications alors que l'autopsie ne montrait rien de tel.

Sous prétexte d'éviter ces erreurs n'allons pas toutefois jusqu'à dénier toute valeur aux cas de calcifications coexistant avec une épreuve tuberculinique négative. Les chiffres mis en avant comportent peut-être dans certains cas une exagération manifeste résultant d'une interprétation difficile, mais dans le nombre, il y a sûrement des cas authentiques. L'expérience de Gass est là pour le démontrer. Si dans l'interprétation de 67 clichés sur 154 des divergences ont pu être constatées, n'oublions pas que pour 87 films, l'accord a été absolu entre les 5 observateurs. D'autre part Crimm et Short par exemple donnent dans leur article la reproduction de 6 clichés, et sur tous, un simple coup d'œil montre de nombreuses et assez volumineuses calcifications sur lesquelles nous pouvons tous être d'accord. En résumé, une erreur d'interprétation ne saurait expliquer toutes les divergences.

Une calcification est-elle toujours de nature tuberculeuse ?

On connaît les idées émises il y a longtemps à ce sujet par Metchnikoff (1892) et le résultat qu'il avait obtenu du point de vue expérimental sur la Gerbille d'Algérie (Meriones) « la cellule géante sécrète un dépôt calcaire à l'aide duquel elle emmuraille le bacille et finit par le tuer dans un très grand nombre de cas ».

Nelson, Mitchell et Brown ; Gass, Gauld, Harrisson, Steward et Williams ; Crimm et Short ; Mc Kneely ; Lees et Myers ; Dearing ; Kourilsky ; Popper et Aubert ; Coulaud ; Paretzky ; Ameuille, etc., admettent la nature tuberculeuse des calcifications. Canetti pense que les calcifications non tuberculeuses sont d'une extrême rareté. « On peut ne pas en tenir compte,

(1) Paraf, *Rev. de Tub.*, 8 févr. 1936, p. 460.

l'erreur commise n'atteignant pas 1 % des résultats donnés. » Tous les auteurs ne partagent cependant pas ce point de vue. Ainsi, Frimann-Dahl et Georg Waaler ont pu faire à la fois l'examen radiologique et l'autopsie de 200 personnes. Ils ont attaché une importance particulière aux lésions non tuberculeuses produisant radiologiquement des opacités calcaires. Leurs résultats furent les suivants : dans 6 cas, ils trouvèrent une embolie calcifiée ; dans 7 cas de petites ossifications intra-alvéolaires ressemblant à du corail ; dans un nombre non indiqué de cas des nodules de silice et d'anthracose ; dans 48 cas, des calcifications et des ossifications situées dans une plèvre épaissie ; dans deux cas des morceaux de bois et de cellulose imprégnés de calcaire. Cette fréquence relativement grande de calcifications non tuberculeuses vérifiées à l'autopsie doit nous faire redoubler de prudence (C. R. Pinner, *Am. Rev. of Tub.*, 1937-1938).

Récemment, Rist et M<sup>me</sup> Orgeolet ont rapporté un cas de calcification pleurale « séquelle d'un exsudat hématique pleural traumatique » (Soc. Méd. Hôp. Paris, 28 mars 1941).

De même, il peut être extrêmement difficile de ne pas confondre des images cicatricielles prédominant au sommet et dues à un dépôt de silice et de charbon avec des lésions de réinfections tuberculeuses. Davson et Susman ont pratiqué l'examen histologique et la micro-incinération de poumons provenant de l'autopsie de 94 sujets non-tuberculeux. Dans 40 cas, ils trouvèrent des cicatrices apicales ne montrant histologiquement aucune trace de lésion tuberculeuse active ou guérie. Dans 6 cas seulement, les cicatrices apicales purent être considérées comme reliquats d'une lésion tuberculeuse. Sur 13 cas de nodules silicotiques, 11 ne montraient aucune association tuberculeuse. Ces altérations non tuberculeuses sont d'autant plus fréquentes que le sujet avance en âge (*Journal of Path. and bact.*, vol. 45, p. 597, 1937).

Nous pouvons également rappeler qu'il peut être hasardeux d'affirmer une atteinte tuberculeuse antérieure devant toute image pulmonaire anormale. L'oblitération du sinus costo-diaphragmatique, la diminution notable des mouvements du diaphragme lors de l'inspiration, la symphyse pleurale avec rétraction de l'hémithorax, un fil interlobaire, des opacités parenchymateuses peuvent être des « séquelles des affections aiguës des

organes respiratoires ». Rist a insisté sur cette question (1). Certains aspects radiologiques à types « d'images en nappes, en plages et surtout images granitées, pointillées, micro-nodulaires, nodulaires, floconneuses » peuvent constituer tout simplement des « aspects pseudo-tuberculeux du poumon cardiaque » (Savage, Thèse Paris, 1936), etc., etc... En résumé, une image à type de calcification de même qu'une anomalie pleurale ou parenchymateuse ne traduisent pas obligatoirement une atteinte tuberculeuse antérieure.

Reste à expliquer les statistiques diamétralement opposées de certains auteurs. Avec quelle fréquence observe-t-on une calcification radiologique parmi les enfants ou adultes ayant des réactions tuberculiques négatives? Nous avons posé la question à divers phthisiologues. Voici leurs réponses.

M. le Professeur Marfan : « Un enfant présente une cuti-réaction négative et une image de calcification, ce n'est que plus tard que sa cuti-réaction devient positive. En pareil cas, ou la première cuti-réaction n'a pas été bien faite, ou on ne l'a pas contrôlée par une intra-dermo-réaction, ou l'image radiologique a été mal interprétée (la chose n'est pas rare) ou la calcification n'était pas due à une cicatrice tuberculeuse, car contrairement à l'opinion générale qui admet qu'une image de calcification est toujours le reliquat d'une lésion tuberculeuse, je pense qu'il est d'autres causes de calcifications que la tuberculose bien qu'elles interviennent beaucoup plus rarement. »

M. le Professeur Debré : « Je n'ai presque jamais vu chez des enfants ayant une calcification indiscutable, une cuti-réaction négative. Je crois que les erreurs de certains auteurs sont venues de ce fait qu'ils ont pris des ombres vasculaires pour des images de calcification. Dans d'autres cas très exceptionnels, il peut s'agir de cuti-réactions faussement négatives (c'est-à-dire de sujets contaminés dont la peau ne réagit qu'à de hautes doses de tuberculine). »

Bref, en présence d'une image radiologique à type de calcification, il est permis de soulever des hypothèses, mais aucune certitude ne saurait être apportée. La réponse qu'a bien voulu

(1) Rist, Soc. d'hydro. et de clima., 12 mars 1936. On peut également lire l'article de Poix et Lamy : Aspects radiologiques de séquelles de pneumonie et de coqueluche simulant des lésions tuberculeuses (*Revue Tub.*, juillet 1934),

nous adresser M. Ribadeau-Dumas, résume en termes excellents le débat : « Une calcification indiscutable ne peut être considérée comme de nature tuberculeuse, si on n'a pas suivi par des épreuves en série, la transformation d'une lésion d'infection initiale présumée tuberculeuse et ses changements d'opacité. »

---

## CHAPITRE IV.

### Réactions tuberculiniques négatives chez les enfants en contact.

---

Lorsqu'une enquête porte sur des enfants appartenant à un milieu tuberculeux, on se préoccupe avant tout de connaître le nombre d'enfants dont la réaction est positive, et on a parfois tendance à négliger et à mésestimer le nombre de ceux dont la réaction demeure négative malgré le contact. Aussi commençons-nous ce chapitre en étudiant avec quelle fréquence les enfants en contact conservent une réaction tuberculinique négative. Nous rappellerons brièvement les principales enquêtes faites sur cette question.

Nous n'avons pu inclure dans nos tableaux (Voir p. 96 97 et 98) tous les cas isolés et fort nombreux, qui ont été publiés tant en France qu'à l'étranger. Ainsi Rist avait signalé autrefois que des enfants vivant dans des logements sanatoria au contact (atténué par des mesures d'hygiène) de parents cracheurs de bacilles « ont présenté pendant plusieurs années et présentent encore une cuti-réaction négative ». Stiassnie faisant une enquête dans le service anti-tuberculeux des usines Michelin reconnaît qu'il est bien difficile d'expliquer comment certains enfants ont pu échapper à la contagion. Des faits du même ordre ont été signalés par Coffin, Minet, Vandescastle, Sayé, Armand-Delille, Paiseau, Valtis et El Kayem, Rolland, etc...

Nous venons de passer en revue les statistiques et les observations qui montrent la fréquence des réactions tuberculiniques négatives chez les enfants vivant dans des conditions telles qu'on est en droit d'en être tout au moins surpris.

Ces faits appellent quelques commentaires. Comment inter-

prêter les nombreuses exceptions à la règle d'après laquelle il était classique d'admettre qu'un contact suffisamment dangereux et prolongé déterminait toujours une réaction tuberculinique positive ? L'enfant a-t-il réellement échappé à la contamination ? On ne saurait *à priori* nier cette possibilité lorsqu'il s'agit d'un étudiant en médecine ou d'une infirmière. Les mesures prophylactiques prises et la discipline à laquelle on soumet les malades peuvent dans une certaine mesure diminuer les risques de contamination. De même il est possible que dans certaines familles très éduquées, la contamination de l'adulte malade à l'enfant sain ne se produise pas. Toutefois la même hypothèse semble difficile à admettre lorsqu'il s'agit d'expliquer d'une façon satisfaisante tous les cas et particulièrement ceux observés dans les milieux populeux où les règles les plus élémentaires de l'hygiène sont ignorées. En effet, il n'est pas rare de voir des familles entières vivant dans une ou deux pièces mal aérées, mal éclairées. Il n'est pas exceptionnel non plus de voir les enfants partager le lit des parents, jouer durant de longues heures sur les genoux d'un cracheur de bacilles qui tousse sans contrôle. Il est même courant de voir un objet (sifflet, cuiller, verre à boire, bols, brosse à dents, sucettes, etc...) passer immédiatement de la bouche de l'un à l'autre. En un mot l'intimité est telle qu'il devient surprenant qu'un enfant vivant dans ces conditions n'ait pas au moins une cuti-réaction positive. Et, c'est sur ce point que repose le pivot de la discussion. Il faut essayer de comprendre pourquoi la réaction tuberculinique n'est pas devenue positive.

Une réaction tuberculinique négative chez des enfants vivant en contact quotidien avec des parents tuberculeux montre-t-elle la possibilité pour l'organisme d'héberger des bacilles sans que cette présence ne se traduise obligatoirement par une épreuve cutanée positive ?

Bezançon et Braun ont été croyons-nous les premiers à soulever cette hypothèse. L'étude des enfants dans le groupe familial et celle des nourrissons après contact tuberculeux ont montré à ces auteurs la fréquence des réactions négatives dans des cas où l'on pouvait légitimement mettre en doute la virginité de l'organisme. Aussi, Bezançon et Braun ont-ils admis la possibilité d'une contamination tuberculeuse latente prolongée, ne se traduisant même pas par une cuti-réaction positive. Ces con-

**Enfants « en contact » conservant des réactions tuberculiniques négatives.**

| Auteurs                       | Milieu dans lequel vivent les enfants                                              | Age                                                           | Nombre d'enfants en contact | Pourcentage des enfants conservant une réaction tuberculinique négative |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Cohn (1910) .....             | milieu tuberculeux                                                                 | 0 à 14 ans                                                    | 273                         | 20,5 %                                                                  |
| Pollak (1914) .....           | milieu tuberculeux                                                                 | 6 mois à 1 an                                                 | 49                          | 4,1 %                                                                   |
| Elise Dethloff (1914) .....   | tuberculeux                                                                        | 0 à 8 ans                                                     | 137                         | 40,27 %                                                                 |
| Maurice Fishberg (1914) ..... | milieu tuberculeux                                                                 | 0 à 15 ans                                                    | 692                         | 32,77 %                                                                 |
| Bergman (1918) .....          | tuberculeux                                                                        | 0 à 8 ans                                                     | 187                         | 54,49 %                                                                 |
| Arnfinnsen (1919) .....       | tuberculeux                                                                        |                                                               | cité dans Schram            | 33,1 %                                                                  |
| Frolsch .....                 |                                                                                    | enfants écoles                                                | 123                         | 4,9 %                                                                   |
| Friedmann .....               | tuberculeux                                                                        | enfants                                                       | cité dans Green             | 46,4 %                                                                  |
| Barcheth .....                | mère tuberculeuse                                                                  | 0 à 4 ans                                                     | 51                          | 27 %                                                                    |
| Thomas Schram (1922) .....    | tuberculeux<br>très contagieux<br>contagieux<br>tub. non bacillifère<br>discutable | 0 à 8 ans<br>0 à 8 ans<br>0 à 8 ans<br>0 à 8 ans<br>0 à 8 ans | 500<br>168                  | 40 %<br>26 %<br>30 %<br>50 %<br>51,7 %                                  |
| Lampson (1923) .....          | tuberculose bacillifère<br>tuberculose latente<br>tuberculose guérie               |                                                               | cité dans Myers             | 33 %<br>78 %<br>67 %                                                    |

|                                                  | tuberculeux<br>tuberculeux                                                                                                       | nourrissons<br>enfants 2 ans                        | cité dans Myers         | 32,5 %<br>16 %                   |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Ropke (1923) .....                               | tuberculose fatale                                                                                                               | 0 à 14 ans                                          | 81                      | 22,3 %                           |
| Austrian (1924) .....                            | tuberculose sans pronostic fatal                                                                                                 | 0 à 14 ans                                          | 158                     | 36 %                             |
| Godias J. Drolet (1924) .....                    | tuberculeux                                                                                                                      | enfants                                             | 1234                    | 36 %                             |
| S. A. Slater (1924-1925) .....                   | tuberculeux                                                                                                                      | 0 à 15 ans                                          | 67                      | 19 %                             |
| Myers and Estella Magiera (1925) ...             | tuberculeux certain<br>discutable                                                                                                | enfants d'écoles<br>enfants d'écoles                | 761<br>455              | 42,8 %<br>61,8 %                 |
| Parisot et Saleur (1926) .....                   | milieu contaminé<br>milieu contaminé<br>milieu contaminé                                                                         | 0 à 2 ans<br>2 à 5 ans<br>5 à 11 ans<br>11 à 15 ans | 47<br>86<br>152<br>95   | 46 %<br>17,5 %<br>8,7 %<br>6,4 % |
| Opie Mc Phedran 1 <sup>re</sup> enquête (1926) . | parents cracheurs de bacilles<br>collatéraux cracheurs de bacilles<br>tuberculeux non cracheur de bacilles<br>contact discutable | enfants<br>enfants<br>enfants<br>enfants            | 124<br>17<br>61<br>30   | 43,8 %<br>35,2 %<br>59 %<br>50 % |
| Berrymann Green and Roy Forbes<br>(1927) .....   | tuberculeux                                                                                                                      | 1 à 15 ans                                          | 48                      | 35,5 %                           |
| Ruth E. Vories (1928) .....                      | tuberculeux<br>tuberculeux                                                                                                       | 0 à 15 ans<br>0 à 15 ans                            | 15 garçons<br>18 filles | 33,4 %<br>50 %                   |
| Edith Hewitt et Rollin Cutts (1932) .            | ayant vécu au contact<br>de tubercule bacillifère                                                                                | étudiants                                           | 34                      | 38 %                             |
| Seiffert (1932) .....                            | tuberculeux                                                                                                                      | enfants                                             | 300                     | 47 %                             |
| Aronson et Dannenberg (1935) .....               | tuberculeux                                                                                                                      | 3 à 14 ans                                          | 34                      | 11 %                             |

# Enfants « en contact » conservant des réactions tuberculiniques négatives (suite).

| Auteurs                                                                               | Milieu dans lequel vivent les enfants                                                                                                                                                                                                                     | Age                                                  | Nombre d'enfants en contact | Pourcentage des enfants conservant une réaction tuberculinique négative |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Mc Phedran and O. Pie 2 <sup>e</sup> enquête (1935) .....                             | bacillifère<br>bacillifère<br>bacillifère<br>bacillifère                                                                                                                                                                                                  | 0 à 4 ans<br>5 à 9 ans<br>10 à 14 ans<br>15 à 19 ans | 145<br>339<br>342<br>189    | 20,7 %<br>41,8 %<br>44,1 %<br>4,6 %                                     |
| Enquête<br>Braun et<br>A. Bezançon<br>dans les dis-<br>pensaires pa-<br>ristiens 1936 | Colombes<br>Nanterre<br>Asnières<br>Maison Alfort<br>Montrouge<br>Clichy.....<br>Saint-Ouen ..<br>X <sup>e</sup> Arrondissement.<br><br>ayant été en contact<br><br>tuberculeux<br><br>parents tuberculeux<br><br>tuberculeux<br><br>ayant été en contact | enfants                                              | 202                         | 15 %                                                                    |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 126                         | 77,7 %                                                                  |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 131                         | 29 %                                                                    |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 210                         | 23,33 %                                                                 |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 109                         | 9,17 %                                                                  |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 40                          | 22,5 %                                                                  |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 192                         | 32 %                                                                    |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 23                          | 39,13 %                                                                 |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | nourrissons<br>crèche Laennec                        | 86                          | 44,86 %<br>44,86 %                                                      |
|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           | 3 à 14 ans                                           | 34                          | 11 %                                                                    |
| F. Bezançon, Braun et Arribehante (1937) .....                                        |                                                                                                                                                                                                                                                           | enfants                                              | 105                         | 68,5 %                                                                  |
| Van den Eckhout (1937).....                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 à 8 ans                                            | 80                          | 20 %                                                                    |
| Bezançon, Braun et M <sup>lle</sup> Raymond (1937) .....                              |                                                                                                                                                                                                                                                           | 3 à 12 ans                                           | 640                         | 30 %                                                                    |
| Ionesco-Mihaiesi et collaborateurs (1939) .....                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |                             |                                                                         |
| Vitry (1944) .....                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |                             |                                                                         |

clusions n'ont pas été unanimement acceptées [Marfan, Rist, Debré, Lesné, Troisier (leçons à Laënnec)].

M. Rist a protesté avec quelque véhémence contre l'interprétation donnée. « Il faut a-t-il dit ne toucher qu'avec une extrême prudence à l'édifice doctrinal qui repose sur l'interprétation aujourd'hui universellement admise des réactions à la tuberculine et il y aurait grand danger à l'ébranler... Rien jusqu'ici à mon avis, n'est de nature à diminuer la confiance que nous avons dans leur valeur, et les résultats de la cuti-réaction contrôlés cela va sans dire en cas de négativité suspecte par l'intra-dermo-réaction, peuvent être tenus pour des guides d'une sûreté éprouvée dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse... »

Nombreux furent cependant ceux qui ont accepté et confirmé l'hypothèse de MM. Bezançon et Braun.

Ainsi, Paiseau, Valtis et El Kayem ont écrit : « S'il est indéniable qu'un organisme vierge de tuberculose ne réagit jamais à la tuberculine on ne doit pas de ce fait toujours déduire qu'une cuti-réaction négative est une preuve de la non-existence de l'infection tuberculeuse. »

Chaussinand (Saïgon) admet que le stade parasitique de Guérin pourrait également s'observer dans l'espèce humaine.

Spezzafumo (Tunis) écrit de son côté : « Il nous paraît donc hasardeux d'affirmer sur le vu d'une cuti négative même répétée qu'un organisme est indemne de toute infection tuberculeuse ou de conclure à une primo-infection chez un sujet (qu'il ait été exposé ou non à un contagé) parce qu'on observe un virage de la cuti, avec ou sans symptomatologie clinique ou radiologique. Il se peut au contraire qu'il ne s'agisse que de surinfection endogène ou exogène qui exaltant les mécanismes immuno-biologiques réactive une allergie latente ou masquée que la cuti n'avait pas révélée. »

Plus récemment Long aux Etats-Unis, après avoir passé en revue les diverses éventualités qui peuvent se présenter chez l'homme, à savoir sujets positifs, sujets négatifs, sujets en période pré-allergique, sujets négatifs, ajoute : « Il est possible qu'un 5<sup>e</sup> groupe devrait être reconnu, celui des sujets qui sont infectés et n'ont jamais présenté une réaction positive. Ce groupe est hypothétique car sans des épreuves répétées depuis le début de l'infection nous ne pourrions jamais être certains qu'une allergie éphémère n'a pas existé. Nous devons nous

rappeler aussi que nos méthodes pour reconnaître l'allergie sont arbitraires ».

Enfin, Rolland a souligné combien il est paradoxal de penser que des enfants vivant dans l'intimité d'un cracheur de bacilles puissent des années durant garder un organisme vierge.

L'intérêt pratique et doctrinal d'un tel problème étant considérable, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'effectuer une petite enquête supplémentaire. Aussi, à l'occasion du présent travail avons-nous posé la question suivante à nos maîtres :

Comment interpréter le fait suivant : des enfants vivant en contact intime avec leurs parents cracheurs de bacilles et conservant pendant des années une cuti-réaction négative. Dans ces conditions peut-on dire virage = primo-infection.

Voici quelques réponses particulièrement intéressantes qui nous sont parvenues.

M. LE PROFESSEUR MARFAN.

« ... Il peut arriver qu'un enfant très exposé à la contagion ne se contamine pas. Le mode de contagion de la tuberculose n'est pas complètement élucidé surtout celui de la contagion par inhalation le plus fréquent. Pour que cette contagion s'opère, il faut sans doute la réunion de plusieurs conditions. Si elles ne sont pas réunies, la contamination ne se produit pas. Enfin il faut compter avec ce qu'on peut appeler les hasards de la contagion... »

M. LE PROFESSEUR DEBRÉ.

« J'ai vu un certain nombre de cas de virages tardifs de réactions, c'est-à-dire d'enfants ayant vécu pendant longtemps avec leurs parents tuberculeux et dont la réaction sans raison connue ne devient positive qu'après des années de cette cohabitation. Dans l'immense majorité des cas, je crois qu'il s'agit de sujets qui ne sont pas contaminés pendant longtemps pour des raisons variées, dont les principales sont peut-être des raisons anatomiques suivant la forme des premières voies respiratoires et digestives, le germe pénètre plus ou moins facilement.

Il y a peut-être d'autres raisons qui nous échappent.

Je crois donc que la réaction de la plupart de ces sujets ne vire qu'au moment de leur contamination. Néanmoins, on ne saurait être absolu à cet égard, car certaines peaux sont peu sensibles à la tuberculine et il y a un certain nombre de cuti-réactions faussement négatives, c'est-à-dire des sujets contaminés dont la peau ne réagit qu'à de hautes doses de

tuberculine et encore celles-ci doivent-elles être introduites dans le derme... »

M. P.-F. ARMAND-DELILLE.

« Il existe des enfants ayant vécu au contact de parents tuberculeux bacillifères et qui ont conservé une cuti négative. J'en ai observé un certain nombre parmi les pupilles de l'œuvre Grancher et pourrait vous en faire un relevé. Certains d'entre eux ont eu un virage quelques mois après la séparation mais sans évolution radiologiquement appréciable. Je considère que dans ces cas virage = primo-infection. »

M. RIBADEAU-DUMAS.

« Je pense qu'ici, la réaction devenant positive, il s'agit bien d'une infection première. »

M. JEAN RENAUD (GROSLAY-LA-TUYOLLE).

« L'absence d'allergie chez un enfant en contact avec des cracheurs de bacilles, si elle persiste longtemps peut donner lieu elle aussi à des interprétations différentes. La plus simple serait la non-absorption des bacilles par un très heureux hasard assez improbable. On pourrait encore penser qu'il ne faut pas confondre absorption de bacilles et contamination. Dès lors le virage serait le témoin de cette implantation et correspondrait à la constitution du complexe primaire. Mais, on peut encore supposer qu'infection = allergie n'est pas nécessairement vrai, que pour des raisons inconnues la période pré-allergique peut se prolonger, qu'il existe des causes d'anergie prolongées, etc... Dès lors, le virage ne correspondrait pas à la primo-infection mais tout simplement à l'apparition de l'état allergique. »

M. PAUL BRAUN.

« ... Nous avons pu observer un certain nombre d'enfants qui, non seulement ne présentent pas de lésions tuberculeuses apparentes (radiologiquement), mais qui continuent pendant le délai d'observation qui se prolonge au delà des délais habituels, à avoir une réaction négative, alors que l'étude étiologique et l'étude des conditions de contact permet de soutenir avec un haut degré de probabilité qu'ils ont absorbé des bacilles...

Nous avons dernièrement observé en particulier le cas de deux jumeaux, suivis pendant plusieurs années et ayant été en contact avec des tuberculeux. L'un a une cuti-réaction positive, l'autre une cuti-réaction négative. Le contact a été intime, les parents sont formels...

Dans d'autres familles où la contamination tuberculeuse ou mieux le contact s'est exercé de la même façon apparente sur plusieurs enfants, chez les uns la réaction est positive, chez les autres elle est négative.

Les considérations cliniques contrairement au dogme établi nous permettent de soutenir l'hypothèse que, dans certains cas, pour des raisons qui sont à étudier, la contamination peut ne pas se traduire par une réaction positive à la tuberculine, en tout cas pas tant que cette contamination ne s'est pas traduite par des foyers ou des incidents cliniques importants.

C'est là un fait.

Nous pouvons donc en ce qui nous concerne émettre l'opinion suivante (une affirmation n'est jamais absolument possible).

Des enfants ayant été dans des conditions telles que, ils ont été exposés à absorber quotidiennement pendant des années des bacilles peuvent ne pas présenter une réaction à la tuberculine.

Il est impossible pour nous actuellement de savoir combien de temps cette négativité persiste ; mais il y a un certain nombre de ces enfants chez lesquels la réaction à la tuberculine reste négative pendant des années. Le fait est particulièrement intéressant à noter lorsqu'il s'agit d'enfants de la même famille, et d'enfants d'un âge très rapproché.

Pour faire comprendre que, dans une même famille deux enfants de même âge en contact avec un tuberculeux, présentent l'un une cuti positive, l'autre une cuti négative, certains auteurs proposent l'explication suivante : c'est que dans un cas les bacilles se seraient fixés, dans l'autre les bacilles ne se seraient pas fixés. Ont-ils seulement pénétré dans les cavités bronchiques et ont-ils été rejetés de suite comme un corps étranger ou ont-ils pu pénétrer dans la paroi et être repris par la circulation lymphatique et générale et ont-ils été éliminés ensuite sans avoir pu déterminer de lésions et sans que leur passage ait donné lieu à la réaction à la tuberculine ?

Toutes ces suppositions sont soutenables. La grande objection que nous faisons avec M. Bezançon à cette manière de comprendre les faits est la suivante : voici des enfants et des individus en contact pendant des années avec des parents gros contaminateurs ; ils absorbent des bacilles et les bacilles ne se fixent pas, et, plus tard, séparés de ce gros contaminateur, ils pourront au contraire fixer un vague bacille de la rue qui sera capable non seulement de donner une réaction tuberculinique positive, mais encore des foyers tuberculeux.

Si l'objection n'a pas une valeur absolue, elle est en tout cas importante.

Enfin, il est d'expérience courante d'observer des enfants et des individus ayant pendant des années une réaction négative chez lesquels la réaction devient positive à un moment donné, sans qu'on puisse incriminer particulièrement une nouvelle contamination importante ; et

en particulier chez des enfants qui ont été en contact avec de gros contaminateurs et dont la réaction est restée négative ; celle-ci devient positive alors que la cohabitation a été supprimée depuis longtemps et qu'on ne peut pas incriminer une nouvelle contamination importante.

Nous reconnaissons volontiers que les enquêtes ne peuvent jamais fournir de certitude dans ce cas, car dans les conditions habituelles de la vie, on ne peut jamais éliminer d'une façon certaine la possibilité d'une contamination légère ou non dont l'existence peut échapper aux recherches même minutieuses.

... Le point de vue que nous soutenons se trouve renforcé par l'expérience positive de Guérin (voir Académie de Médecine, juil. 1937). Cette expérience serait susceptible de montrer que des bacilles peuvent être hébergés par l'organisme sans qu'il y ait de réaction à la tuberculine. Comme les conditions dans l'organisme humain paraissent se rapprocher de celles que nous trouvons chez les grands bovidés, il ne nous est pas défendu de soulever l'hypothèse chez l'être humain et de penser que chez lui aussi, on pourrait retrouver des conditions anatomiques et bactériologiques analogues sans qu'il y ait de réactions à la tuberculine.

Nous sommes donc amenés à une conclusion, c'est que parmi nos hypothèses il faut tenir compte de la possibilité suivante : dans certaines conditions, qui restent à déterminer, il peut y avoir une contamination par le bacille sans que la réaction tuberculinique soit positive. En d'autres termes, une réaction négative (réaction nulle) serait compatible avec un état de contamination...

En réalité, il reste dans ce problème une inconnue qui justifie l'intervention d'hypothèses. Mais, on ne voit pas l'objection qui peut être opposée en particulier à celle que nous avons émise avec M. Bezançon : la pénétration du bacille dans l'organisme pour des raisons que nous ne connaissons pas encore très bien, ne détermine parfois pas de réaction à la tuberculine, jusqu'à ce que des causes secondes fassent apparaître cette réaction.

Ces considérations doivent tout de même nous inciter à ne pas déduire une conclusion trop rapide d'une réaction négative. Nous devons admettre que lorsque la réaction est nulle, il peut s'agir, et c'est le cas le plus fréquent sinon habituel, d'un organisme vierge de tuberculose ; cependant, il n'est pas possible d'éliminer l'hypothèse qu'il peut s'agir aussi d'un individu ayant subi une contamination antérieure mais chez lequel les conditions qui ont accompagné cette contamination n'ont pas été telles que la réaction ait pu devenir positive...

En résumé, nous pouvons soutenir la conclusion suivante : L'organisme vierge de tuberculose a une réaction négative à la tuberculine. Mais, la réciproque ne peut être soutenue d'une façon absolue. Une réaction négative ne traduit pas nécessairement et d'une façon certaine la virginité de l'organisme... La réaction négative ne permet pas en tout cas

d'éliminer la possibilité d'une petite contamination. Tout au plus, peut-on habituellement penser qu'une contamination si elle s'est produite, n'a pas déterminer de lésion évolutive importante au moment de l'épreuve. La contamination quoique réelle, et c'est là le point le plus délicat à ce sujet que nous ayons à développer, la contamination, pour des raisons peut-être d'insuffisance de virulence ou d'insuffisance de doses et aussi en raison de facteurs ou mieux d'absence de facteurs dont quelques-uns nous sont connus mais dont la nature et l'action nous échappent encore, la contamination peut ne pas se traduire par une réaction positive à la tuberculine. Cette négativité peut ne pas être indéfinie et de nouveaux facteurs (qui ne sont pas forcément représentés par une réinfection nouvelle) peuvent dans un délai variable déterminer le virage de la réaction. En somme, pour nous résumer, nous arrivons à cette conclusion c'est que pour la production d'une réaction positive, l'introduction de bacilles dans l'organisme est la condition nécessaire mais cette condition n'est pas forcément une condition suffisante...

Nous pensons que des facteurs seconds en particulier des facteurs d'ordre nerveux, surtout émotionnels et affectifs se passant dans la sphère psycho-émotionnelle jouent un rôle important dans la production de la réaction (comme d'ailleurs dans la production du foyer ou de l'incident clinique). Ces facteurs déterminent ou modifient l'influx nerveux qui aboutit aux diverses régions de l'organisme par exemple, au foyer préexistant, au poumon, à la peau, au système vasomoteur, aux glandes internes. Leur action s'exercera sur les divers éléments de l'organisme soit directement soit indirectement par libération de diverses substances (sécrétions glandulaires, histamine). Ils sont en tout cas susceptibles de manifester directement ou indirectement leur action sur l'organe effecteur représenté par la peau et son système vasomoteur lorsqu'il s'agit de la cuti-réaction ou de l'intradermo-réaction (soit par d'autres organes lorsqu'il s'agit de la réaction sous-cutanée) pour permettre au potentiel réactionnel de se manifester, ou pour s'opposer à la production du phénomène. Nous pensons que c'est à la fois dans l'étude de ces facteurs seconds, dans celles des contaminations et des réinfections qu'il faut chercher la cause des variations de la réaction à la tuberculine.

En d'autres termes, je pense que des facteurs — en particulier des facteurs d'ordre nerveux surtout d'ordre émotionnel et affectif se passant dans la sphère psychique et agissant sur l'influx nerveux et des substances libérées par lui directement dans le domaine de la circulation vaso-motrice — interviennent pour permettre au potentiel réactionnel de se manifester sur l'organe effecteur, représenté par la peau lorsqu'il s'agit de la cuti-réaction ou de l'intradermo-réaction, sur d'autres organes lorsqu'il s'agit de la réaction sous-cutanée, ou pour supprimer ou neutraliser les facteurs qui se sont opposés à la production du phénomène. »

En résumé, notre enquête montre qu'il est impossible en l'état actuel de nos connaissances d'apporter une solution définitive à ce problème. Deux tendances se manifestent. Les uns, admettent que l'enfant en contact est un sujet neuf lorsque sa réaction tuberculinique demeure négative. Ils sont toutefois obligés d'avoir recours à des hypothèses pour expliquer cette virginité. D'autres admettent que la pénétration de bacilles au moins à un moment donné est vraisemblable, mais sont également obligés d'avoir recours à des hypothèses pour expliquer pourquoi malgré l'introduction de bacilles la réaction tuberculinique n'est pas devenue positive. En un mot, la discussion sur les interprétations n'est pas close.

---

## Conclusions.

---

I. — Notre enquête au Placement familial des Tout-Petits montre qu'il est possible d'observer une prolongation de la durée de la période anté-allergique. Celle-ci peut dans certains cas — tout à fait exceptionnels — atteindre et même dépasser 2 ans.

II. — Dans l'état actuel de nos connaissances, aucune hypothèse ne saurait expliquer d'une façon satisfaisante tous les cas de « négativation » des réactions tuberculiniques. Les observations détaillées de Paretzky ainsi que celles que nous avons pu relever mettent en relief les faits suivants :

A. La réaction cutanée à la tuberculine peut disparaître et demeurer négative en milieu contaminé bien que le contact soit parfois intime, permanent et massif.

B. La réaction positive une fois disparue peut réapparaître en milieu sain sans nouveau contact connu.

C. Notre enquête au Placement familial des Tout-Petits montre que dans la presque totalité des cas une réaction tuberculinique positive, demeure positive malgré un séjour de 2 à 4 ans en dehors de toute contamination possible dans un milieu intégralement sain.

Il n'y a donc pas toujours de rapports évidents, entre la disparition de la réaction tuberculinique et l'absence de réinfections exogènes, et, entre la réapparition de la réaction et une nouvelle réinfection exogène.

D'après Braun, les cas de négativation malgré la persistance du contact et de réapparition de la réaction cutanée en dehors de tout contact pourraient s'expliquer par « les causes secondes »

(système nerveux et surtout état émotionnel, état cutané, modifications physiologiques ou pathologiques, etc...). La présence de bacilles ne serait pas toujours un facteur suffisant pour déterminer ou pour maintenir une réaction positive. Il existerait parfois des causes empêchantes ou favorisantes susceptibles d'intervenir dans le mécanisme complexe de la réaction.

D'autre part nous pensons qu'il convient d'exclure, temporairement tout au moins, du groupe des négativations tous les cas où l'on n'a pas assisté directement à la transformation d'une réaction initialement positive en réaction négative.

III. — Notre enquête auprès de différents auteurs montre que l'accord est loin d'être réalisé sur la signification d'une réaction tuberculinique négative chez un enfant en contact.

Vu : le Président de la thèse,

M. TROISIER.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté des Sciences  
chargé des fonctions de  
Recteur de l'Académie de Paris,

CH. MAURAIN.

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                                                                | Pages |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AVANT-PROPOS.....                                                                                                                              | 5     |
| CHAPITRE I. — Variations des résultats donnés par les réactions tuberculiniques suivant les techniques mises en œuvre et l'interprétation..... | 7     |
| CHAPITRE II. — Variations de la durée de la période anté-allergique...                                                                         | 22    |
| I. Conditions d'apparition du phénomène de Koch et de la première réaction positive à la tuberculine.....                                      | 22    |
| II. Variations de la durée de la période anté-allergique au point de vue expérimental.....                                                     | 28    |
| III. Variations de la durée de la période anté-allergique dans l'espèce humaine.....                                                           | 32    |
| IV. Phénomène de Baldwin-Gardner-Willis (seconde période anté-allergique après désensibilisation spontanée).....                               | 56    |
| CHAPITRE III. — Pérennité de la réaction cutanée positive.....                                                                                 | 63    |
| I. Faits expérimentaux.....                                                                                                                    | 63    |
| II. Faits cliniques.....                                                                                                                       | 67    |
| III. Fréquence des négativations selon le milieu.....                                                                                          | 74    |
| IV. Coexistence d'une image à type de calcification et d'une réaction tuberculinique négative.....                                             | 84    |
| CHAPITRE IV. — Réactions cutanées négatives chez les enfants en contact.....                                                                   | 94    |
| CONCLUSIONS.....                                                                                                                               | 106   |